

# Embryologie et histologie humaines

# Chez le même éditeur

**Atlas d'anatomie humaine**, par F. Netter. 2015, 6e édition.

**Gray's Anatomie pour les étudiants**, par R.L. Drake et coll., 2015, 3e édition.

**Guide de thérapeutique 2015**, par L. Perlemuter, G. Perlemuter, 2014, 8e édition.

**Dictionnaire médical**, par J. Quevauvilliers. 2009, 6e édition.

**Lexique médical anglais-français/français-anglais**, par D. Duizabo, 2015, 9e édition.

**Sémiologie clinique**, par J. Bariéty, L. Capron, G. Grateau, 2009, 8e édition.

## *Dans la même collection*

**Embryologie et histologie humaines**, par G. Tachdjian, S. Brisset, A.-M. Courtot, D. Schoëvaërt, L. Tosca, 2016.

**Génétique médicale**, par le Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale (CNEPGM), 2016.

**Immunologie fondamentale et immunopathologie**, par le Collège des Enseignants d'Immunologie (ASSIM), 2013.

**Le revêtement cutané**, par Collège des Enseignants en Dermatologie de France, 2015.

**Les fondamentaux de la pathologie cardiovasculaire**, par le Collège National des Enseignants de Cardiologie de la Société Française de Cardiologie (CNEC), 2014.

**Les fondamentaux de la pathologie digestive**, par la Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie (CDU-HGE), 2014.

**Nutrition**, par le Collège des Enseignants de Nutrition (CEN), 2014.

**Pathologie générale**, par le Collège Français des Pathologistes (CoPath), 2013, 2e édition.

**Rein et voies urinaires. Appareil génital masculin**, par le Collège Français des Urologues (CFU), 2016.

DFGSM 2-3 Médecine

# Embryologie et histologie humaines

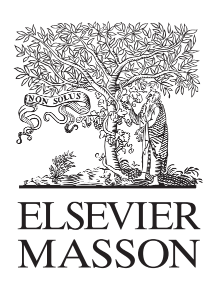
Gérard Tachdjian

Sophie Brisset

Anne-Marie Courtot

Damien Schoëvaërt

Lucie Tosca







ISBN : 978-2-294-73779-4
e-ISBN : 978-2-294-73780-0

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux CEDEX
www.elsevier-masson.fr

# Les auteurs

**Sophie Brisset**, maître de conférences des universités-praticien hospitalier, service d'histologie-embryologie-cytogénétique, Hôpitaux universitaires Paris-Sud AP-HP et faculté de médecine université Paris-Sud.

**Lucie Tosca**, maître de conférences des universités-praticien hospitalier, service d'histologie-embryologie-cytogénétique, Hôpitaux universitaires Paris-Sud AP-HP et faculté de médecine université Paris-Sud.

**Anne-Marie Courtot**, maître de conférences des universités, faculté de médecine université Paris-Sud.

**Damien Schoëvaërt-Brossault**, maître de conférences des universités-praticien hospitalier, faculté de médecine université Paris-Sud.

**Gérard Tachdjian**, professeur des universités-praticien hospitalier, service d'histologie-embryologie-cytogénétique, Hôpitaux universitaires Paris-Sud AP-HP et faculté de médecine université Paris-Sud.

# Avant-propos

## Embryologie et histologie humaines

Le livre développe les notions essentielles en embryologie et histologie humaines. L'embryologie humaine étudie les aspects morphologiques du développement de l'embryon et du fœtus humain ainsi que les mécanismes moléculaires impliqués dans le développement des organes humains. L'histologie humaine décrit les tissus humains et étudie la relation entre la structure et la fonction des tissus et des cellules. L'originalité de cet ouvrage est d'analyser le développement et la structure des tissus de chaque organe.

Les chapitres, illustrés par une importante iconographie en couleurs, permettent une meilleure compréhension du texte et une bonne mémorisation du développement des organes humains et des différentes structures tissulaires. À la fin de chaque chapitre, des QCM sont proposées pour permettre une auto-évaluation.

Pour comprendre les pathologies humaines, toutes les disciplines médicales doivent connaître le développement humain et la structure tissulaire des organes humains. Des exemples d'anomalies du développement et de pathologies tissulaires sont présentés dans les différents chapitres. Cet ouvrage sera ainsi utile à tous les étudiants en médecine, en pharmacie, en maïeutique, en soins infirmiers, en odontologie, en kinésithérapie qui pourront acquérir les connaissances essentielles et nécessaires pour la préparation des examens et des concours.

La recherche sur la différenciation cellulaire à partir des cellules souches embryonnaires ou de la reprogrammation cellulaire suppose de maitriser les bases de l'embryologie humaine et de l'histologie humaine. Cet ouvrage qui sait le lien entre les mécanismes du développement humain et des structures cellulaires deviendra indispensable pour les chercheurs en biologie et les étudiants en sciences biologiques.

Les auteurs

# Abréviations

**ACTH** *Adrenocorticotrophic Hormone*, hormone adréno-corticotrope
**ADH** *Antidiuretic Hormone*, hormone antidiurétique
**ADN** Acide désoxyribonucléique
**ADP** Adénosine diphosphate
**AMH** Hormone antimüllérienne
**APUD** *Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*
**ARN** Acide ribonucléique
**ATP** Adénosine triphosphate
**BALT** *Bronchus-Associated Lymphoid Tissue*
**CFU** *Colony Forming Unit*
**CMH** Complexe majeur d'histocompatibilité
**CPA** Cellule présentatrice d'antigène
**CRH** *Corticotrophin Releasing Hormone*
**CSH** Cellules souches hématopoïétiques
**DHEA** Déhydroépiandrostérone
**DMD** Dystrophie musculaire progressive de Duchenne
**FGF** *Fibroblast Growth Factor*
**FGFR** *Fibroblast Growth Factor Receptor*
**FSH** *Follicle Stimulating Hormone*, hormone folliculo-stimulante
**GAG** Glycosaminoglycanes
**GALT** *Gut-Associated Lymphoid Tissue*
**GH** *Growth Hormone*, hormone de croissance
**GHRH** *Growth Hormone Releasing Hormone*
**GM-CSF** *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*
**GnRH** *Gonadotrophin Releasing Hormone*
**hCG** Hormone chorionique gonadotrope humaine
**HMG** *High Mobility Group*
**hTA** Hypotension artérielle
**HTA** Hypertension artérielle
**IGF-1** *Insulin-like Growth Factor 1*
**IHH** *Indian Hedgehog*
**ITAM** *Immuno-Tyrosine-based Activation Motif*
**K** Kératine
**KNDy** *Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin*
**LAL** *Liver-Associated Lymphocytes*
**LH** *Luteinizing Hormone*, hormone lutéinisante
**MALT** *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*
**MAPK** *Mitogen-Activated Protein* Kinases
**MC1R** *Melanocortin 1 Receptor*
**M-CSF** *Macrophage Colony-Stimulating Factor*
**MITF** *Microphtalmia-associated Factor*
**miRNA** Micro-ARN
**MRF** *Myogenic Regulating Factor*
**MSH** *Melanocyte Stimulating Hormone*
**Myf** *Myogenic factor*
**MyoD** *Myogenic Differentiation*
**NK** *Natural Killer*
**PIF** *Prolactin Inhibiting Factor*
**POMC** Pro-opiomélanocortine
**PRF** *Prolactin Releasing Factors*
**PRL** Prolactine
**SCF** *Stem Cell Factor*
**SED** Système endocrine diffus
**SRIH** *Somatostatin Release Inhibiting Hormone*
**SRY** *Sex-determining Region Y chromosome*
**TBG** *Thyroxine Binding Globulin*
**TGF** *Transforming Growth Factor*
**TRAK** Anticorps anti-récepteurs de la TSH
**TRH** *Thyrotropin Releasing Hormone*, hormone de libération de la TSH
**TSH** *Thyroid Stimulating Hormone*, hormone thyréotrope
**VEGF** *Vascular Endothelial Growth Factor*
**VEH** Veinules à endothélium haut
**VIP** *Vasoactive Intestinal Peptide*

Chapitre 1

# Développement embryonnaire humain

PLAN DU CHAPITRE

Le développement embryonnaire humain est associé à des processus cellulaires et moléculaires complexes et à des migrations cellulaires survenant de façon très rapide au cours du 1er mois du développement. Le développement de l'embryon est associé à des interactions très étroites avec les tissus maternels entraînant la formation du placenta.

## Développement embryonnaire

La fécondation marque le début de la période embryonnaire caractérisée, avant que ne se réalise l'implantation, par une succession de divisions mitotiques et l'apparition des premières différenciations cellulaires. La segmentation correspond au développement embryonnaire à partir du zygote au cours de la 1re semaine du développement embryonnaire et à la migration de l'embryon dans la trompe utérine vers la cavité utérine (figure 1.1).

Le zygote résulte de la fusion d'un ovocyte et d'un spermatozoïde. Le zygote correspond à la première cellule embryonnaire entourée de la zone pellucide et comporte les pronoyaux mâle et femelle à l'origine du génome embryonnaire (figure 1.2). Au 1er jour du développement embryonnaire, la première division cellulaire divise le zygote en deux blastomères (figure 1.3). Au 2e jour du développement, l'embryon est formé de quatre cellules. Au 3e jour du développement, l'embryon comprend huit blastomères. Au 4e jour du développement, l'embryon se présente sous la forme d'une masse cellulaire pleine dénommée morula. Au 5e jour du développement, du liquide commence à s'accumuler à l'intérieur de la morula pour former une cavité dénommée blastocèle. À ce moment, l'embryon est au stade de blastocyste toujours entouré de la zone pellucide (figure 1.4). Le blastocyste comporte une masse de cellules excentrée et des cellules en périphérie. Les cellules situées

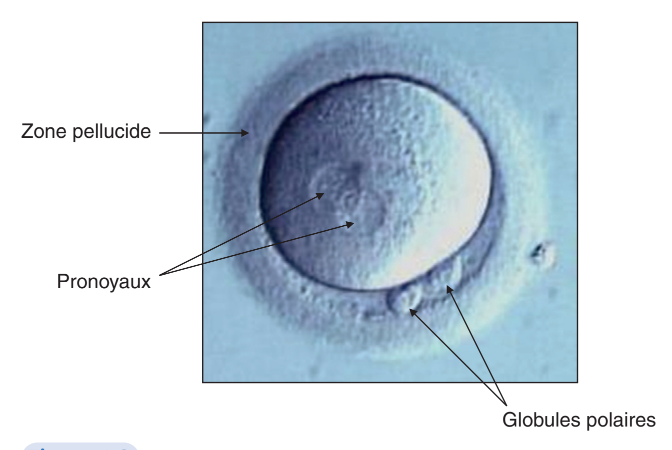



**Figure 1.2**

**Zygote.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

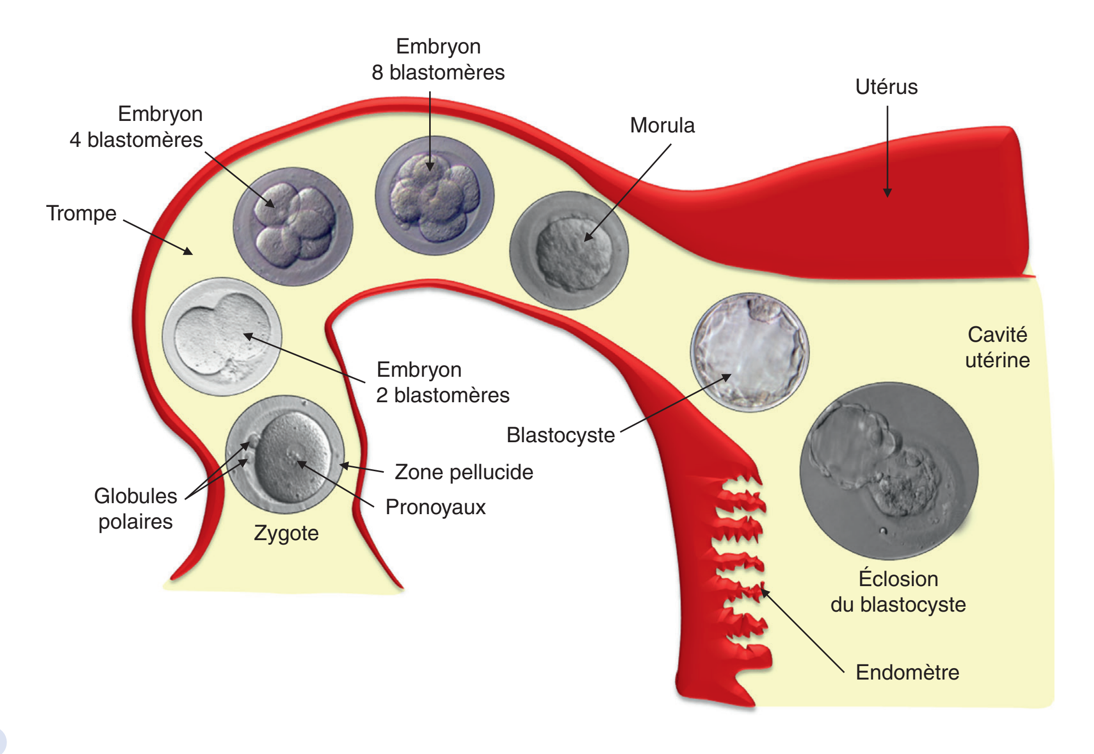



**Figure 1.1**

**Segmentation et migration de l'embryon dans la trompe et éclosion de l'embryon dans la cavité utérine.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

en périphérie de l'embryon seront à l'origine des cellules trophoblastiques et la masse de cellules excentrée sera à l'origine de la masse cellulaire interne. Durant les premières divisions de segmentation embryonnaire, les cellules de l'embryon sont dites totipotentes. Quand le blastocyste est formé, les cellules de la masse cellulaire interne deviennent pluripotentes et seront à l'origine de la formation des trois feuillets embryonnaires, entoblaste, ectoblaste et mésoblaste (figure 1.4).

L'embryon va progressivement migrer du tiers externe de la trompe où a eu lieu la fécondation vers la cavité utérine. Au stade blastocyste, les cellules de la masse cellulaire interne en contact avec le blastocèle forment l'entoblaste, les autres cellules constituent l'ectoblaste. Au cours de cette migration dans la trompe, l'embryon reste entouré de la zone pellucide jusqu'à son arrivée dans la cavité utérine (figure 1.1). Ce sont les cellules du trophoblaste qui établissent le contact avec l'épithélium utérin lors de la phase initiale de l'implantation de l'embryon. L'implantation est une étape essentielle pour que l'embryon puisse continuer son développement (figure 1.5). L'implantation permet à l'embryon d'être relié à l'organisme maternel, lui assurant ainsi d'avoir des échanges nutritionnels pour poursuivre son développement. La liaison de l'embryon avec la mère est réalisée par les interactions des cellules trophoblastiques et de l'endomètre, aboutissant à la formation du placenta. L'implantation normale se fait au niveau du tiers supérieur ou du tiers moyen de l'utérus. L'implantation du blastocyste débute entre le 20e et le 23e jour du cycle menstruel.

Au 7e jour du développement embryonnaire se développe la cavité amniotique au niveau de l'ectoblaste. Le blastocèle est progressivement comblé par des cellules du mésenchyme extra-embryonnaire. Ces cellules mésenchymateuses forment un tissu lâche creusé de cavités appelé magma réticulé. À partir du 8e jour du développement embryonnaire, le blastocèle est réduit à une nouvelle cavité, le lécithocèle primaire. Cette cavité est limitée par

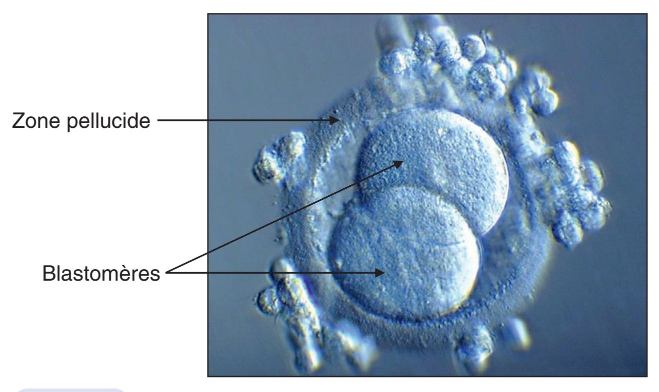



**Figure 1.3**

**Embryon au 1er jour du développement formé de deux blastomères.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

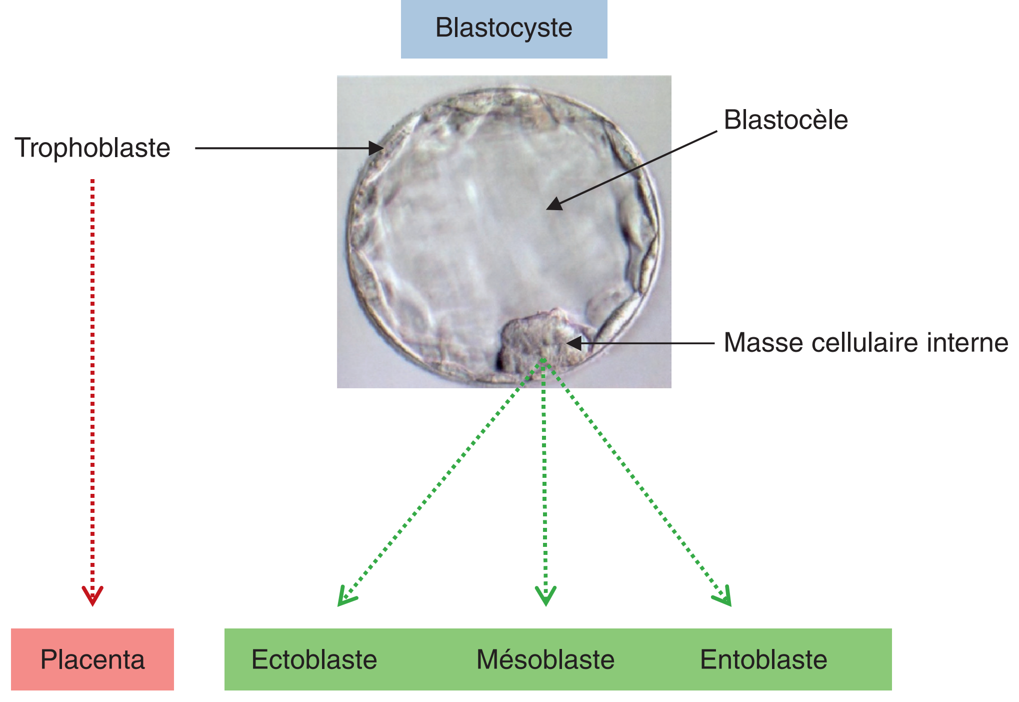
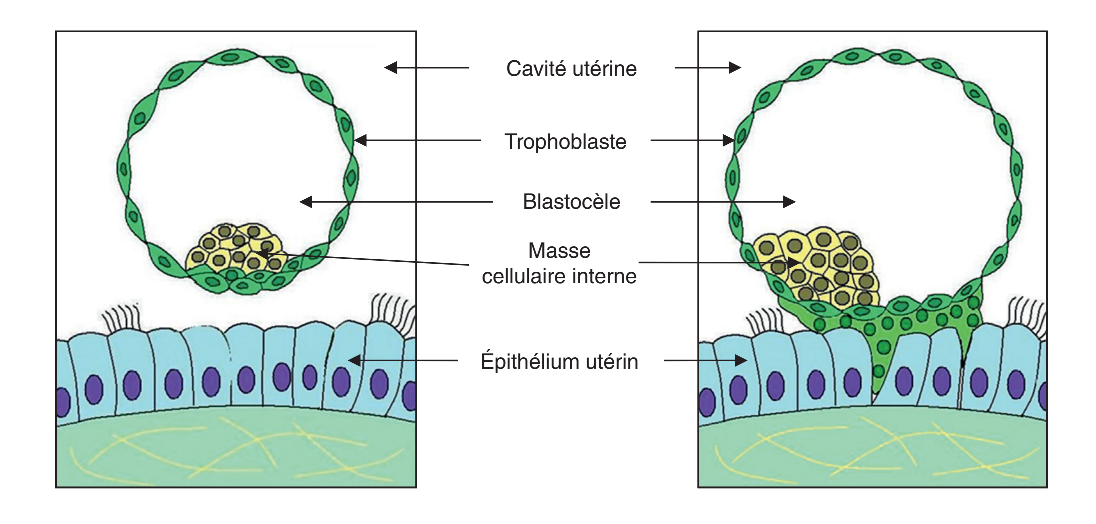



**Figure 1.4**

**Blastocyste et ses dérivés.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*



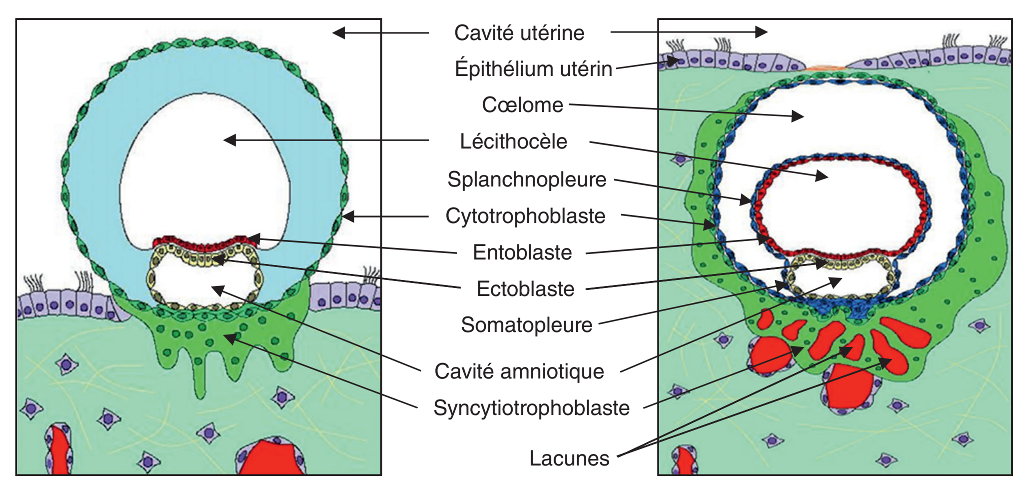




**Figure 1.5**

**Implantation de l'embryon dans l'endomètre.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

l'entoblaste en continuité avec une couche de cellules mésenchymateuses appelée membrane de Heuser.

Vers le 12e jour du développement, l'embryon a entièrement pénétré dans l'endomètre (figure 1.5). Le lécithocèle secondaire va se former par le recouvrement de la membrane de Heuser par les cellules de l'entoblaste. Les lacunes du magma réticulé confluent pour former le cœlome externe. Le cœlome externe va être tapissé par les cellules du mésenchyme extra-embryonnaire qui vont former la lame choriale sur la partie interne du cytotrophoblaste, la splanchnopleure autour de l'entoblaste du lécithocèle et la somatopleure sur la face externe de la cavité amniotique. L'association du mésenchyme de la lame choriale, du cytotrophoblaste et du syncytiotrophoblaste forme le chorion. Le disque embryonnaire est rattaché au chorion par des cellules mésenchymateuses formant le pédicule embryonnaire qui sera à l'origine du cordon ombilical.

À la fin de l'implantation, au 14e jour du développement, l'embryon didermique, formé de deux feuillets (entoblaste et ectoblaste), est associé à trois cavités : la cavité amniotique, le lécithocèle secondaire et le cœlome externe (figure 1.5). L'embryon est relié au trophoblaste par le pédicule embryonnaire. Le pédicule embryonnaire bascule au niveau de la position ventrale de l'embryon. Une partie du lécithocèle va s'invaginer dans le pédicule embryonnaire pour former le diverticule allantoïdien.

La 3e semaine du développement embryonnaire correspond au processus de gastrulation. La gastrulation correspond à la mise en place du troisième feuillet embryonnaire dénommé mésoblaste. La gastrulation commence par la mise en place d'une structure médiane, la ligne primitive, au niveau de l'embryon didermique formé de l'ectoblaste et de l'entoblaste (figure 1.6). À partir du 15e jour du développement embryonnaire, la ligne primitive se forme le long de la partie

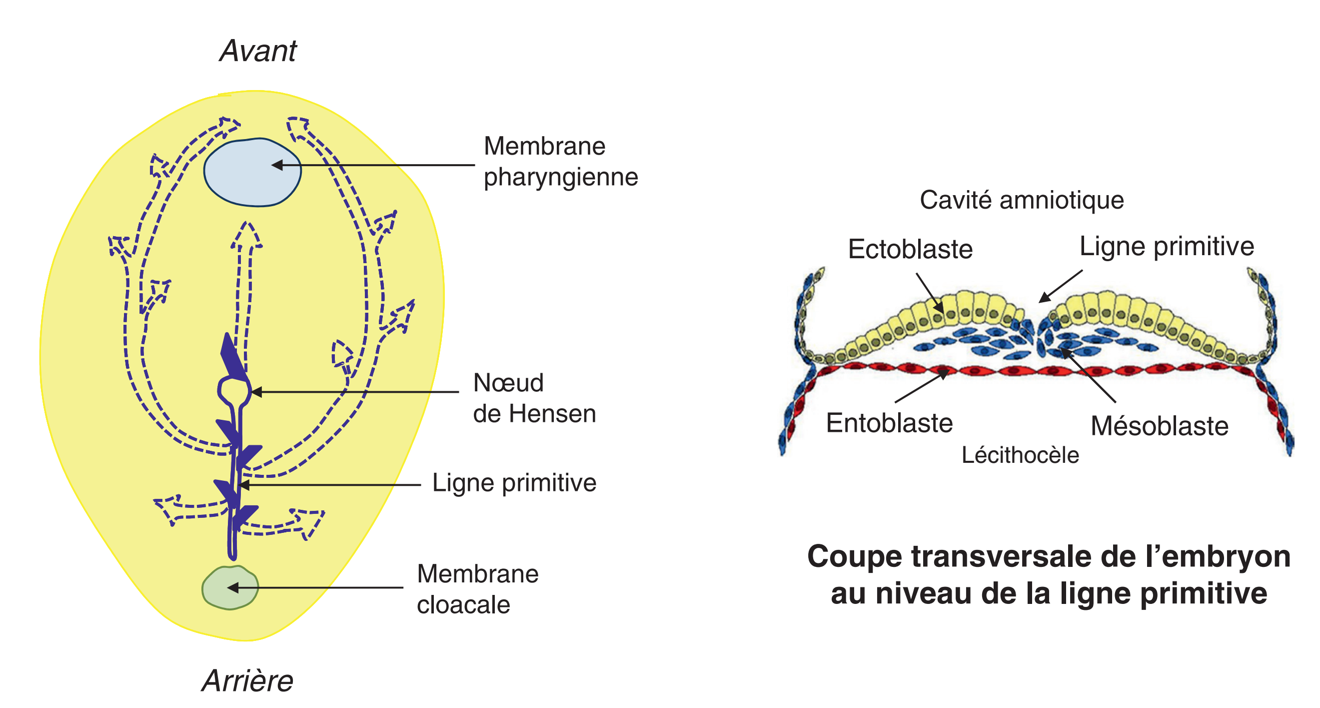



Figure 1.6

**Gastrulation au niveau de la ligne primitive et migration du mésoblaste dans l'embryon.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt et Gérard Tachdjian.)*

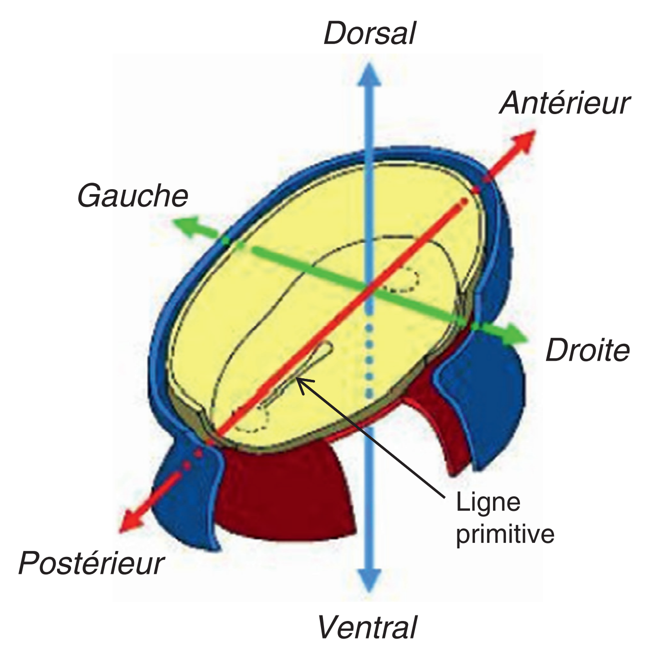



Figure 1.7

**Détermination des axes de l'embryon.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

caudale de la ligne médiane du disque embryonnaire didermique. L'extrémité crâniale de la ligne primitive, appelée nœud de Hensen, est formée d'une légère surélévation entourant une petite dépression. La mise en place de la ligne primitive établit les axes de l'embryon, antérieur/postérieur, ventral/dorsal, droite/gauche (figure 1.7). Au 16e jour du développement embryonnaire, les cellules de l'ectoblaste au niveau de la ligne primitive prolifèrent, migrent et s'invaginent au niveau de la ligne primitive entre l'ectoblaste et l'entoblaste pour former le troisième feuillet embryonnaire, le mésoblaste (figure 1.6). Cette invagination des cellules s'étend au niveau de l'embryon en direction latérale et crâniale. Deux régions restent didermique, l'une dans la partie crâniale de l'embryon au niveau de la membrane pharyngienne, l'autre dans la partie caudale de l'embryon au niveau de la membrane cloacale. Au 16e jour du développement, à partir du nœud de Hensen, des cellules mésoblastiques migrent sur la ligne médiane en direction crâniale pour former le mésoblaste axial à l'origine de la chorde (figure 1.8). La chorde induit ensuite la formation de la plaque neurale au niveau de l'ectoblaste. À côté du mésoblaste axial, le mésoblaste continue de proliférer dans l'ensemble de l'embryon pour former le mésoblaste para-axial, le mésoblaste intermédiaire et le mésoblaste latéral (figure 1.8). De part et d'autre de la ligne médiane, il forme le mésoblaste para-axial. Ce mésoblaste para-axial se prolonge latéralement par le mésoblaste intermédiaire puis le mésoblaste latéral. Le mésoblaste latéral se dédouble pour limiter le cœlome interne, ébauche des cavités de l'organisme (péritoine, plèvre et péricarde). À la fin de la 3e semaine, le mésoblaste para-axial se segmente pour former les somites. Cette métamérisation du mésoblaste para-axial débute dans la région occipitale vers la région caudale. Il se forme 42 paires de somites.

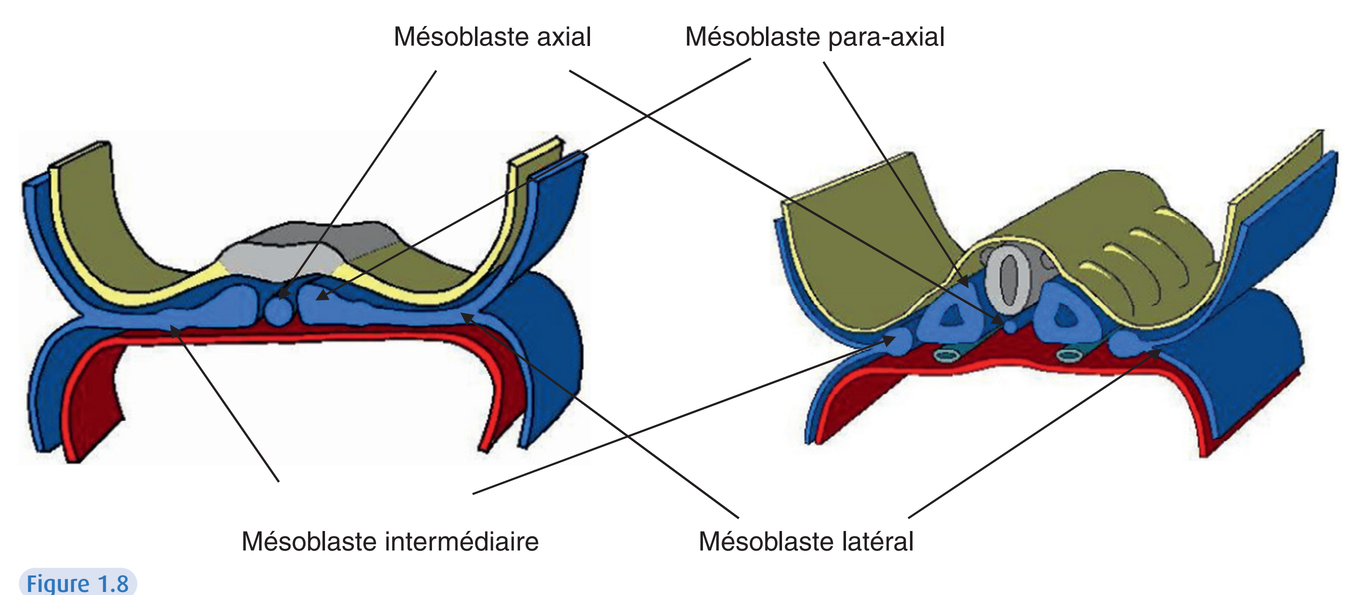



Figure 1.8

**Développement du mésoblaste.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

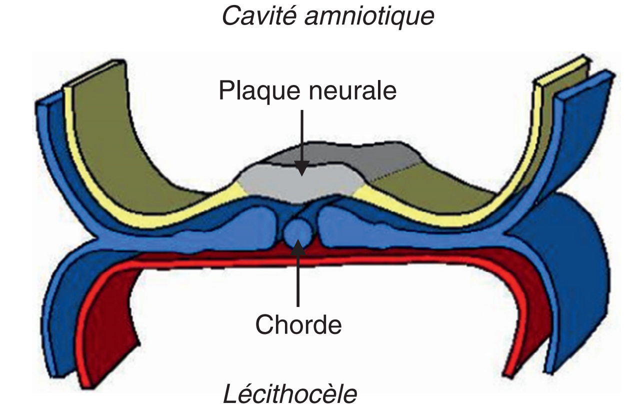
Les somites seront à l'origine de la formation du sclérotome, du myotome et du dermatome. Le sclérotome dérive des cellules les plus proches du tube neural et forme le squelette axial. Le myotome dérive des bords libres des somites qui se rejoignent. Les myoblastes migrent et fusionnent pour former les muscles pariétaux et les muscles des membres. Le dermatome dérive des cellules de la paroi dorsale des somites qui migrent pour former le derme. Le mésoblaste intermédiaire va être à l'origine de l'appareil urogénital. Le mésoblaste intermédiaire va former les trois structures rénales observées au cours du développement : pronéphros, mésonéphros et métanéphros. Le métanéphros sera à l'origine du rein définitif. Le pronéphros et le mésonéphros sont des structures transitoires qui vont involuer. Les canaux excréteurs du mésonéphros correspondent aux canaux de Wolff (ou canaux mésonéphrotiques), qui involueront chez l'embryon féminin et persisteront chez l'embryon masculin pour donner les voies génitales masculines.

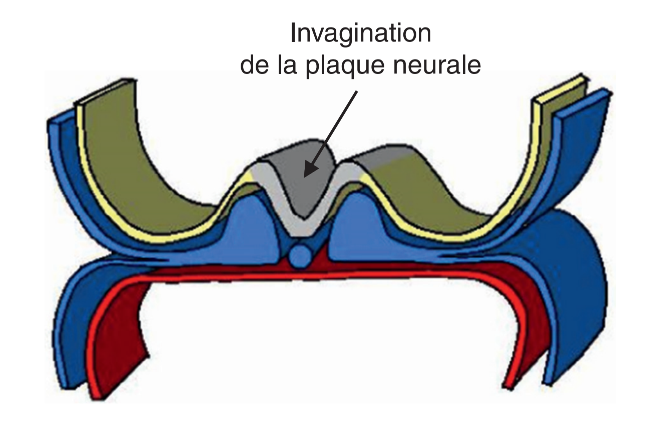
La neurulation se produit à la fin de la 3$^{e}$ semaine du développement embryonnaire et aboutit à la formation du tube neural à partir de la plaque neurale (figure 1.9). Au 18$^{e}$ jour du développement embryonnaire, la chorde induit la différenciation de l'ectoblaste sus-jacent en plaque neurale. Cette plaque neurale s'étend du nœud de Hensen à la membrane pharyngienne. La plaque neurale s'invagine ensuite pour former la gouttière neurale. Les berges de cette gouttière constituent les crêtes neurales. En même temps que débute la fermeture de la gouttière neurale, les cellules issues des crêtes neurales migrent dans l'embryon. Ces cellules des crêtes neurales donnent naissance à de nombreuses structures : ganglions rachidiens (ou spinaux), ganglions sympathiques et parasympathiques, cellules de Schwann, méninges, mélanocytes, médullosurrénales et la plus grande partie des structures mésenchymateuses de la face. La fermeture de la gouttière neurale débute à sa partie moyenne et s'étend vers les extrémités crâniale et caudale. La fermeture se finit au niveau des deux neuropores, antérieur et postérieur (figure 1.10). La fermeture du neuropore antérieur se fait au 26$^{e}$ jour du développement ; la fermeture du neuropore postérieur se fait au 28$^{e}$ jour du développement. Le tube neural sera à l'origine de la formation du cerveau dans sa partie crâniale élargie et de la moelle épinière (ou spinale) dans sa partie caudale effilée.

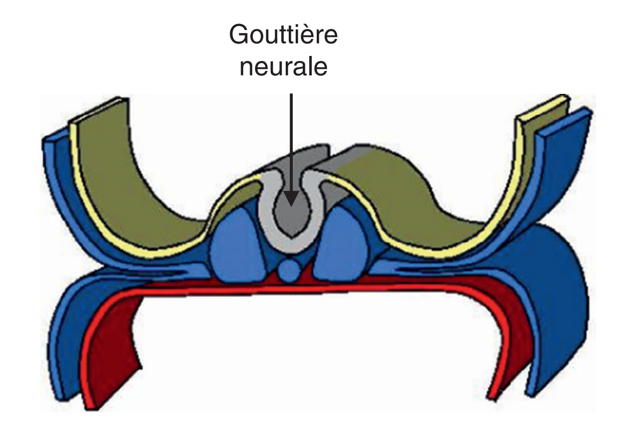
**Anomalies du développement**

L'absence de fermeture du neuropore antérieur est responsable d'une anencéphalie.
L'absence de fermeture du neuropore postérieur est responsable d'un spina bifida.

La délimitation de l'embryon correspond à l'acquisition de formes de l'embryon. La délimitation résulte du développement important de l'ectoblaste et de l'augmentation plus rapide de la cavité amniotique par rapport au lécithocèle et au cœlome externe. Trois plicatures au niveau de l'embryon permettent cette délimitation. Une plicature se fait dans un plan transversal (plicature transversale) et deux plicatures se font dans un plan longitudinal (plicature crâniale et plicature caudale) (figure 1.11).



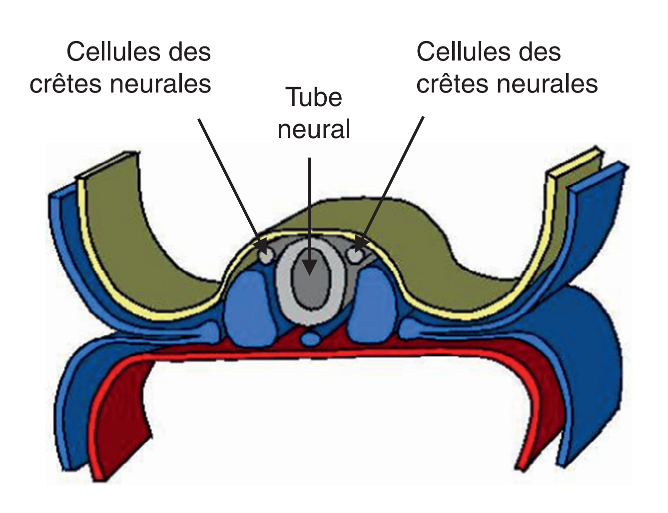




**Figure 1.9**

**Neurulation.**

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

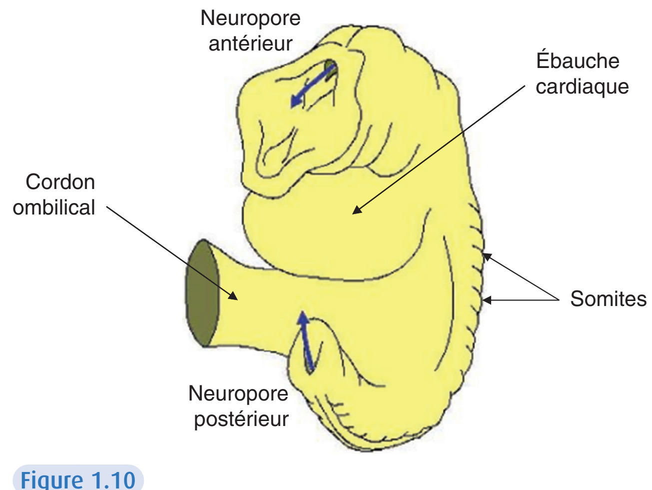



**Figure 1.10**

**Fermeture du tube neural au niveau des neuropores.**

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

La plicature transversale se traduit par l'enroulement des bords latéraux du disque embryonnaire entraînant l'incorporation d'une partie du lécithocèle dans l'embryon. Le lécithocèle intra-embryonnaire est à l'origine de l'intestin primitif et le lécithocèle extra-embryonnaire forme la vésicule ombilicale qui est reliée à l'intestin primitif par le canal vitellin. La plicature crâniale due à la croissance du tube neural dans la partie antérieure de l'embryon amène la membrane pharyngienne et l'ébauche cardiaque en position ventrale. La plicature caudale entraîne l'incorporation d'une partie du diverticule allantoïdien dans l'embryon, qui sera à l'origine de la formation de la vessie.

La délimitation va permettre, grâce aux mécanismes moléculaires et cellulaires qui se sont succédé à partir d'une cellule, le zygote, la formation à la fin du 1er mois du développement d'un embryon avec une morphologie complexe ayant commencé la mise en place des organes (figure 1.12).

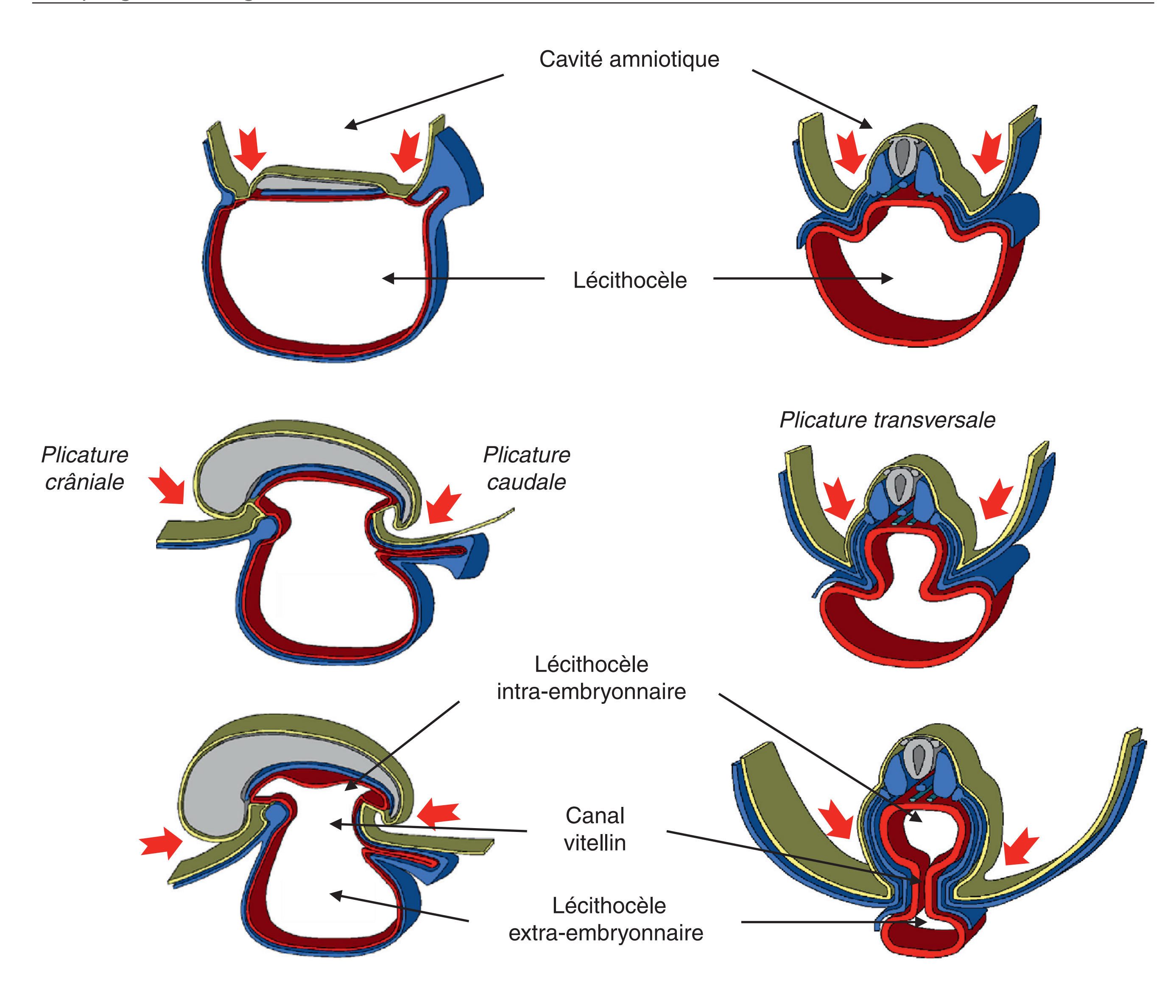



Figure 1.11

**Délimitation de l'embryon.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

# Placentation

Le placenta est un organe :

- hémochorial : le trophoblaste est au contact du sang maternel ;
- chorio-allantoïdien : il est relié à l'embryon par les vaisseaux qui se développent autour de l'allantoïde ;
- villeux : la structure de base à l'origine des échanges est la villosité choriale.

Le placenta est une structure qui se développe au cours de la grossesse, à l'interface entre la mère et le fœtus (interface materno-fœtale), indispensable pour le développement embryo-fœtal (unité fœto-placentaire).

Le placenta a une double origine : fœtale, constituée par le trophoblaste, et maternelle, dérivée de l'endomètre. Le placenta a une structure complexe, comportant plusieurs compartiments cellulaires à l'origine de fonctions diverses (figure 1.13). Il a une structure vasculaire double (circulation maternelle,

Jours

0 7 15 21 30

Figure 1.12

**Développement embryonnaire du stade zygote à la fin du 1er mois.**

*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

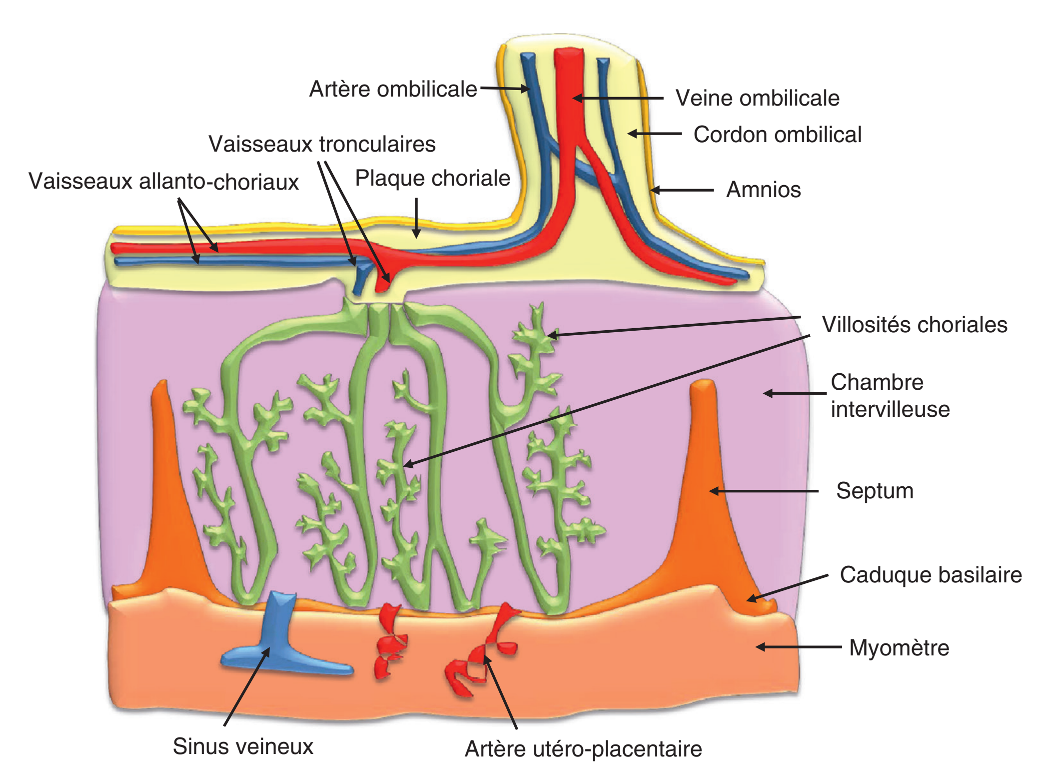



Figure 1.13

**Structure du placenta.**

*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

circulation fœtale) à l'origine des échanges gazeux et métaboliques entre le sang de la mère et le sang du fœtus. Au niveau du placenta, le sang fœtal contenu dans les villosités choriales n'est pas en contact direct avec le sang maternel qui circule dans la chambre intervilleuse. Les échanges fœto-maternels sont réalisés entre la circulation sanguine fœtale et la circulation sanguine maternelle à travers la membrane placentaire. La structure du placenta évolue au cours de la grossesse pour optimiser les échanges fœto-maternels à travers la membrane d'échange et permettre la croissance et la maturation fœtale.

Au cours de l'implantation de l'embryon, le trophoblaste se différencie en deux couches, une couche interne ou cytotrophoblaste, et une couche externe ou syncytiotrophoblaste, directement au contact de l'endomètre. À la fin de l'implantation, le cytotrophoblaste forme des travées radiaires au pourtour de l'embryon, avec des colonnes cellulaires pleines entourées de syncytiotrophoblaste. Puis le mésenchyme extra-embryonnaire pénètre dans l'axe de ces travées radiaires et des îlots vasculaires y apparaissent, formant un réseau raccordé au réseau vasculaire intra-embryonnaire par l'intermédiaire des vaisseaux allantoïdiens.

Les villosités choriales ont donc leur structure définitive à la fin de la 3e semaine du développement embryonnaire. Autour des villosités choriales, les lacunes formées dans le syncytiotrophoblaste confluent pour créer la chambre intervilleuse.

L'implantation de l'embryon déclenche la décidualisation de l'endomètre, le transformant en caduque. Trois types de caduque sont présents en fonction de la situation de l'endomètre par rapport à l'implantation de l'embryon. La caduque basilaire est située à la face profonde de l'embryon. La caduque réfléchie est soulevée par l'embryon et a un aspect mince, pratiquement dépourvue de glandes et de vaisseaux. La caduque pariétale tapisse tout le reste de la cavité utérine et représente la caduque la plus épaisse. Les artères spiralées au niveau de la caduque basilaire vont donner les artères utéro-placentaires qui amèneront le sang maternel dans la chambre intervilleuse. Les sinus veineux assurent la circulation de retour vers les veines utéro-placentaires. Le volume de la chambre intervilleuse est estimé à 150–200 ml en fin de grossesse. Le sang y est renouvelé 3 à 4 fois par minute, soit un débit de 600 ml par minute.

La circulation intra-embryonnaire est raccordée au réseau vasculaire qui s'est constitué au niveau des villosités choriales par les vaisseaux allanto-choriaux. Le sang de l'embryon arrive au placenta par les deux artères ombilicales, dérivées des artères iliaques, et le sang repart par la veine ombilicale gauche vers le cœur embryonnaire après avoir circulé dans les villosités choriales. Les artères ombilicales se divisent en artères allanto-choriales au niveau du placenta (figure 1.14).

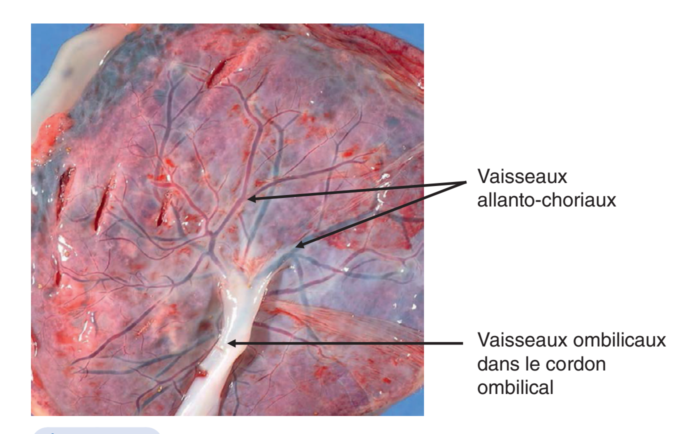



**Figure 1.14**

**Division des vaisseaux ombilicaux du cordon ombilical en vaisseaux allanto-choriaux au niveau du placenta.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

Ces artères allanto-choriales se divisent ensuite en artères tronculaires perpendiculairement à l'axe de la plaque choriale pour chaque tronc villositaire. Leur ramification suit celle des troncs villositaires : il y a une artère et une veine par tronc villositaire. Dans les villosités terminales, les artères se résolvent en un réseau capillaire de plus en plus développé au fur et à mesure de la gestation. Le cordon ombilical renferme deux artères et une veine dans un tissu conjonctif particulier, peu cellulaire, de consistance visqueuse, la gelée de Wharton.

Le sang fœtal est séparé du sang maternel par un ensemble de couches tissulaires qui constituent la membrane placentaire à travers laquelle se font les échanges fœto-maternels. La membrane placentaire d'échanges va s'amincir au cours de la maturation des villosités pour optimiser les échanges au cours de la grossesse. Au début du développement embryonnaire, la membrane placentaire est épaisse (25 µm), comportant, du sang maternel au sang fœtal, quatre couches cellulaires : le syncytiotrophoblaste, le cytotrophoblaste, le mésenchyme villositaire, et l'endothélium vasculaire des capillaires villositaires.

Le placenta a par ailleurs des fonctions endocrines et immunitaires indispensables au déroulement de la grossesse. Le développement de l'embryon dans la cavité utérine est indissociable de celui du placenta jusqu'à la naissance (figure 1.15). Ainsi, toute anomalie du développement placentaire pourra avoir des effets délétères sur le développement fœtal.

# Arbre ontogénique

Dans un organisme pluricellulaire, les cellules somatiques ont toutes le même génome hérité de l'union des gamètes maternel et paternel, mais elles se différencient en deux cents phénotypes environ, adaptés à différentes fonctions spécifiques.

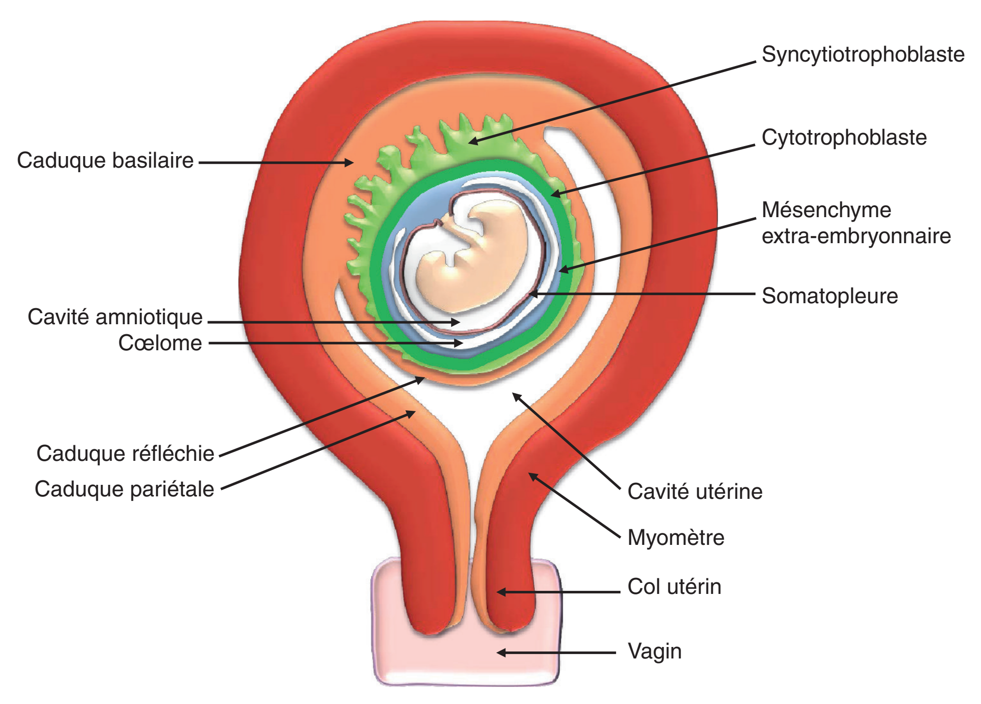



**Figure 1.15**

**Développement embryonnaire dans la cavité utérine.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

## Quelques définitions

***Différenciation cellulaire***

La différenciation cellulaire correspond au processus de formation de cellules spécialisées à partir d'une cellule indifférenciée. La spécialisation est caractérisée par la mise en place d'une structure et d'une fonction définitives. En phase ultime de différenciation, généralement la cellule ne se divise plus, mais certaines d'entre elles peuvent encore changer de forme et se déplacer.

***Cellules souches***

Les cellules souches sont des cellules indifférenciées capables de régénérer un tissu endommagé par une lésion. Plusieurs types de cellules souches peuvent être distingués selon leurs potentialités.

*La cellule souche totipotente*

Une cellule souche totipotente est capable de s'autorenouveler et de donner tous les types de cellules de l'organisme et des annexes embryonnaires. Elle est la seule à pouvoir former un organisme complet et structuré. Chez l'Homme, seuls les blastomères avant le stade blastocyste sont totipotents.

*La cellule souche pluripotente*

La pluripotence est une propriété de la cellule embryonnaire de la masse cellulaire interne au stade blastocyste. La cellule souche pluripotente est capable de donner tous les types de cellules de l'organisme issus des trois feuillets embryonnaire (ectoblaste, mésoblaste, entoblaste).

*La cellule souche multipotente*

La cellule souche multipotente est à l'origine d'un nombre plus restreint de types cellulaires.

*La cellule souche unipotente*

La cellule souche unipotente est à l'origine d'un seul type cellulaire.

***Clone cellulaire***

Un clone cellulaire est un ensemble de cellules issues d'une même cellule souche. Les cellules d'un même clone ont une parenté commune et ont toutes le même génome. Elles présentent les mêmes caractéristiques structurelles et fonctionnelles. Les phénotypes des cellules d'un clone sont histologiquement identiques.

***Lignée cellulaire***

Une lignée cellulaire correspond à un ensemble de cellules dérivant toutes d'une même cellule mais présentant les caractéristiques des différentes étapes de la différenciation.

Les cellules d'un même organisme présentent des relations de parenté qui peuvent être représentées dans un diagramme que nous appelons « arbre ontogénique » — en référence à l'« arbre phylogénique » décrivant les relations évolutives entre les espèces. Cet arbre permet de faire le lien entre les feuillets non différenciés qui se mettent en place lors de l'embryogenèse et les cellules différenciées des tissus.

L'arbre ontogénique est enraciné sur les cellules souches totipotentes de l'embryon. Son tronc se divise en quatre branches correspondant au trophoblaste et aux trois feuillets embryonnaires : l'ectoblaste, le mésoblaste et l'entoblaste. Les rameaux terminaux de l'arbre correspondent aux cellules différenciées de l'organisme. Pour des raisons de lisibilité, nous avons réduit le nombre de rameaux à une cinquantaine de types cellulaires sur les deux cents types existants.

En parcourant l'arbre de sa racine jusqu'aux rameaux terminaux, toutes les étapes de la différenciation d'un type cellulaire sont présentées. Les nœuds correspondent à des cellules ou des structures communes à plusieurs types cellulaires différenciés ou en cours de différenciation. En parcourant l'arbre des rameaux terminaux à la racine, il est possible d'apprécier le degré de parenté des différents types cellulaires. Les branches colorées permettent de repérer l'origine embryonnaire des structures.

Les branches des premiers ordres de l'arbre ontogénique correspondent aux trois feuillets embryonnaires et au trophoblaste (figure 1.16). Les trois feuillets embryonnaires : l'ectoblaste (jaune), le mésoblaste (bleu) et l'entoblaste (rouge) dérivent des

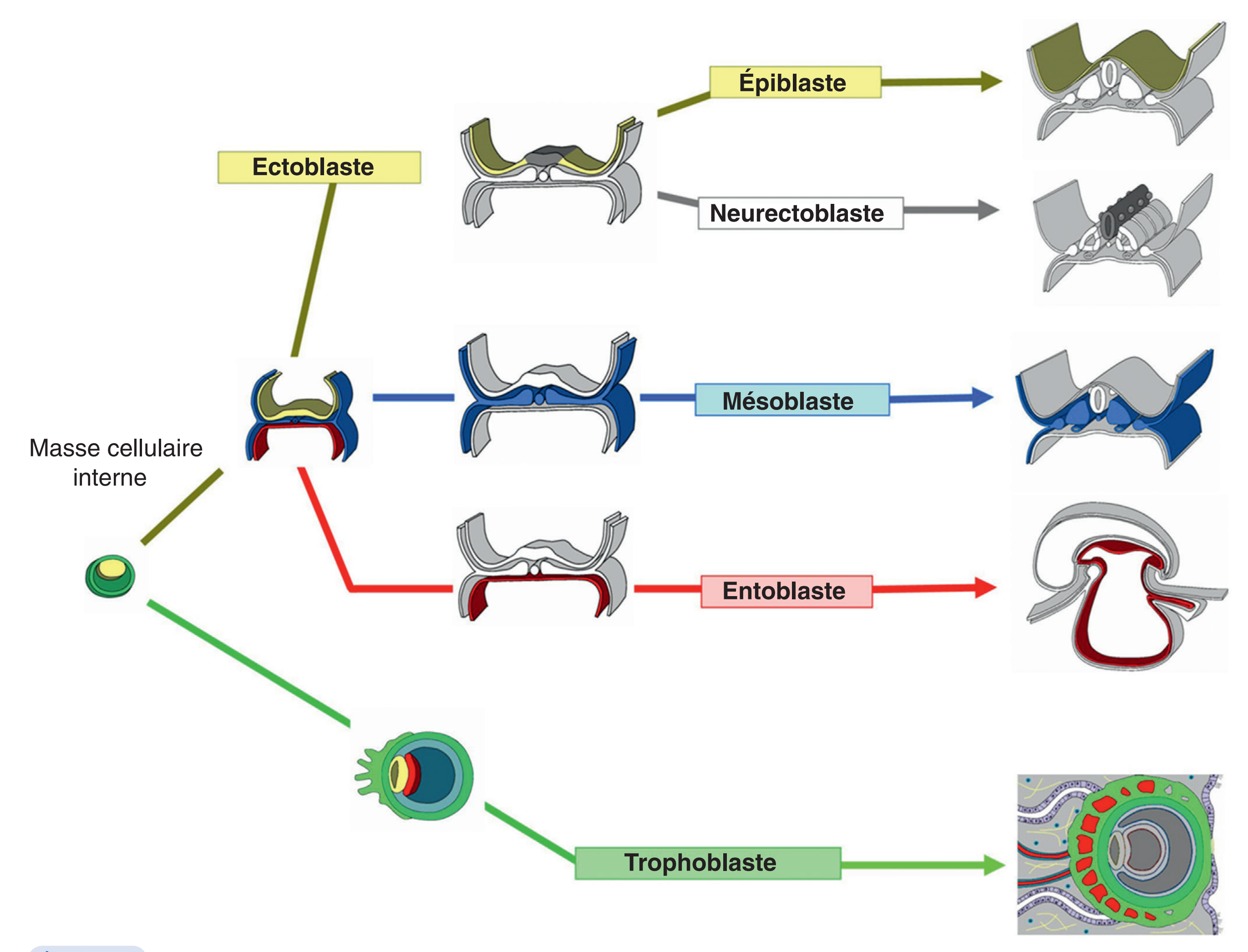



Figure 1.16

**Branches des premiers ordres de l'arbre ontogénique.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

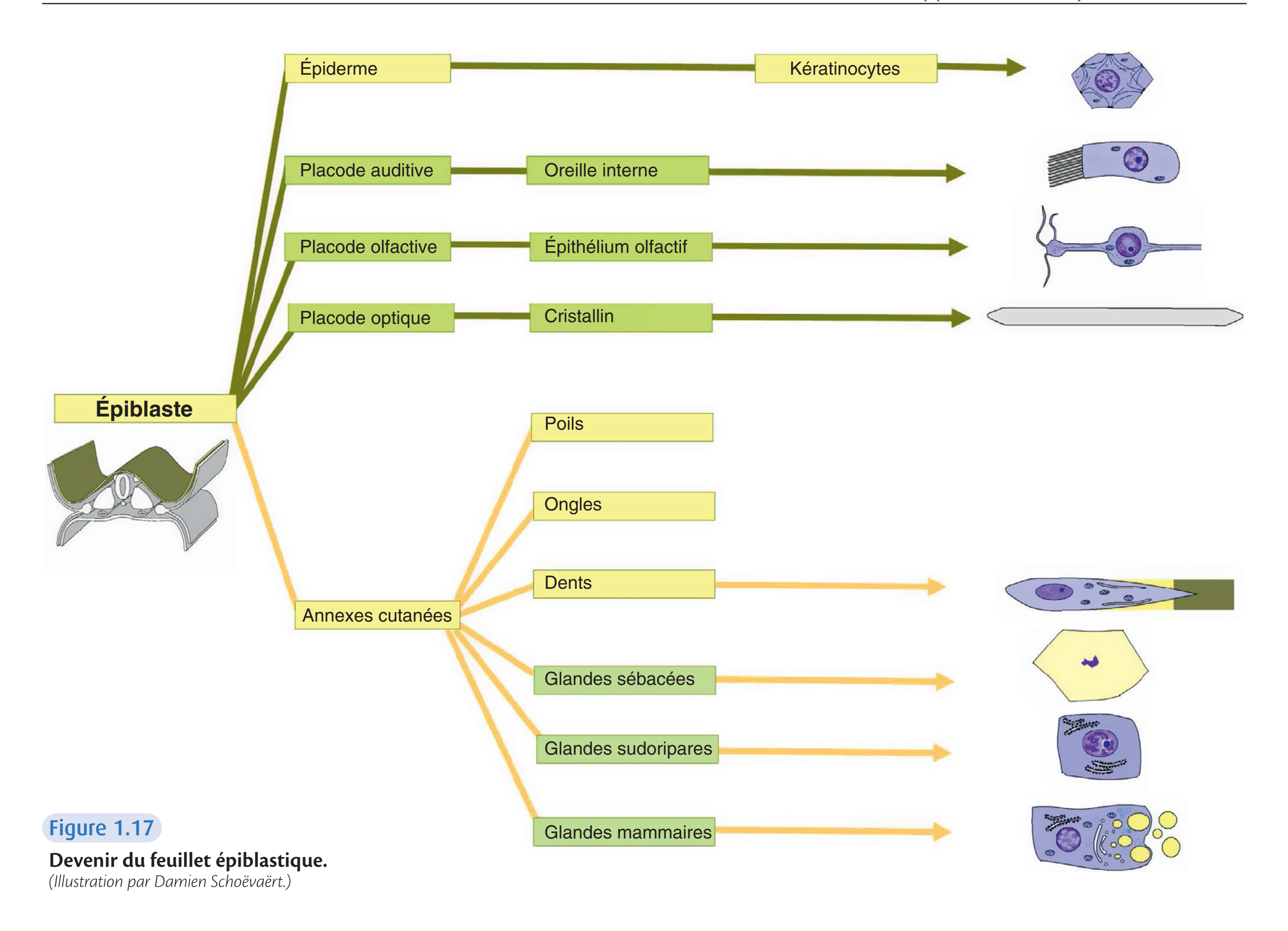



**Figure 1.17**

**Devenir du feuillet épiblastique.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

cellules souches de la masse cellulaire interne du blastocyste. La neurulation divise le feuillet ectoblastique en épiblaste (jaune) et en neurectoblaste (gris). Le trophoblaste (vert) se forme à partir de l'enveloppe extra-embryonnaire du blastocyste.

L'épiblaste (jaune) donne l'épiderme (jaune), qui est constitué des kératinocytes, des placodes sensorielles (vert jaune) et des annexes cutanées avec les glandes exocrines (figure 1.17).

Le neurectoblaste donne le tube neural (gris) d'où dérivent les neurones et les gliocytes, et les crêtes neurales dont les cellules migrent pour donner différents types cellulaires (figure 1.18).

Le mésoblaste (bleu) mis en place lors de la gastrulation se divise en mésoblaste axial (à l'origine de la chorde), en mésoblaste para-axial, en mésoblaste intermédiaire et en les lames latérales (figure 1.19).

L'entoblaste (rouge) se divise en trois formations, une formation intra-embryonnaire à l'origine de l'intestin primitif, et deux formations extra-embryonnaires, la vésicule ombilicale et l'allantoïde (figure 1.20). L'intestin primitif se divise en trois zones, l'intestin primitif antérieur, l'intestin primitif moyen et l'intestin primitif postérieur. L'allantoïde se divise en deux formations, l'allantoïde intra-embryonnaire à l'origine de la vessie et l'allantoïde extra-embryonnaire à l'origine des cellules germinales primordiales.

Le trophoblaste (vert) est à l'origine du mésenchyme extra-embryonnaire, en particulier de la splanchnopleure extra-embryonnaire, premier site de l'hématopoïèse (figure 1.21). Le trophoblaste donne les structures embryonnaires du placenta, les villosités choriales et participe à la formation de la chambre intervilleuse.

Neurectoblaste
Tube neural
Neurones
Gliocytes
Épendymocytes
Astrocytes
Oligodendrocytes
Crêtes neurales
Mélanocytes
Cellules de Schwann
Neurones des ganglions sensitifs
Cellules de la pie-mère
Cellules neuroendocriniennes APUD
Ectomésenchyme de la face
Médullo-surrénale

**Figure 1.18**

**Devenir du feuillet neuroblastique.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*



## *L'essentiel à retenir*

- La fécondation marque le début de la période embryonnaire.
- La segmentation correspond au développement embryonnaire à partir du zygote jusqu'au stade blastocyste au cours de la première semaine du développement embryonnaire et à la migration de l'embryon dans la trompe utérine vers la cavité utérine.
- L'implantation permet à l'embryon d'être relié à l'organisme maternel et est réalisée par les interactions des cellules trophoblastiques et de l'endomètre, aboutissant à la formation du placenta.
- À la fin de l'implantation, l'embryon est formé de deux feuillets (entoblaste et ectoblaste), et est associé à trois cavités : la cavité amniotique, le lécithocèle secondaire et le cœlome externe.
- À la 3e semaine du développement, le processus de gastrulation est réalisé et correspond à la mise en place du troisième feuillet embryonnaire dénommé mésoblaste.
- La neurulation se produit à la fin de la 3e semaine du développement embryonnaire et aboutit à la formation du tube neural à partir de la plaque neurale.
- La délimitation de l'embryon correspond à l'acquisition de formes de l'embryon suite à des plicatures transversale et longitudinale au niveau de l'embryon.
- Le placenta est un organe hémochorial, chorio-allantoïdien et villeux qui se développe au cours de la grossesse à l'interface entre la mère et le fœtus pour le développement embryo-fœtal.
- Le placenta a une double origine : fœtale, constituée par le trophoblaste, et maternelle, dérivée de l'endomètre.

▪ Au niveau du placenta, le sang fœtal contenu dans les villosités choriales n'est pas en contact direct avec le sang maternel qui circule dans la chambre intervilleuse. Les échanges fœto-maternels sont réalisés entre la circulation sanguine fœtale et la circulation sanguine maternelle à travers la membrane placentaire.

▪ L'arbre ontogénique permet de faire le lien entre les feuillets non différenciés qui se mettent en place lors de l'embryogenèse et les cellules différenciées des tissus. Il est enraciné sur les cellules souches totipotentes de l'embryon. Son tronc se divise en quatre branches correspondant à l'ectoblaste, au mésoblaste, à l'entoblaste et au trophoblaste. Les rameaux terminaux de l'arbre correspondent aux cellules différenciées de l'organisme.

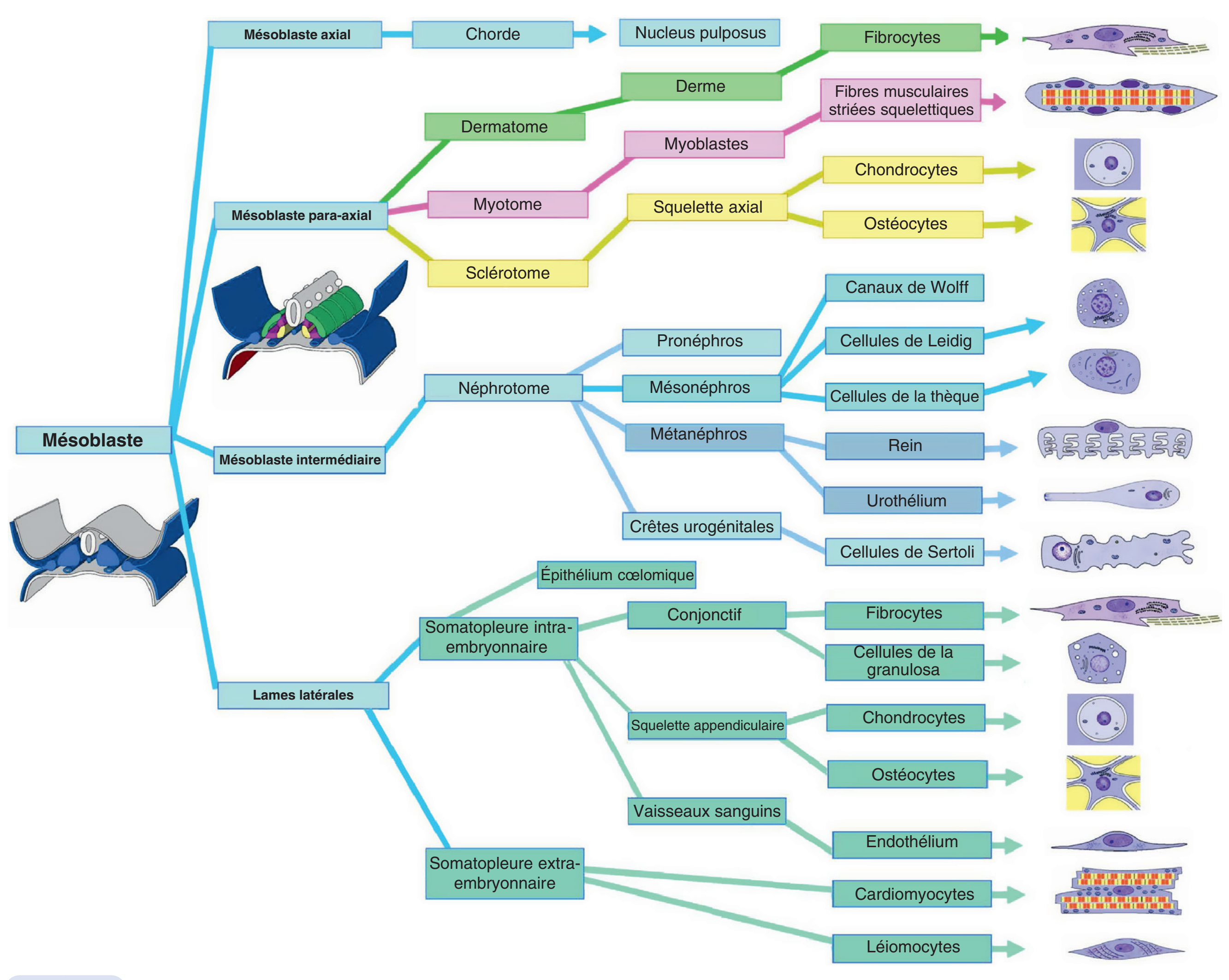



**Figure 1.19**

**Devenir du feuillet mésoblastique.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

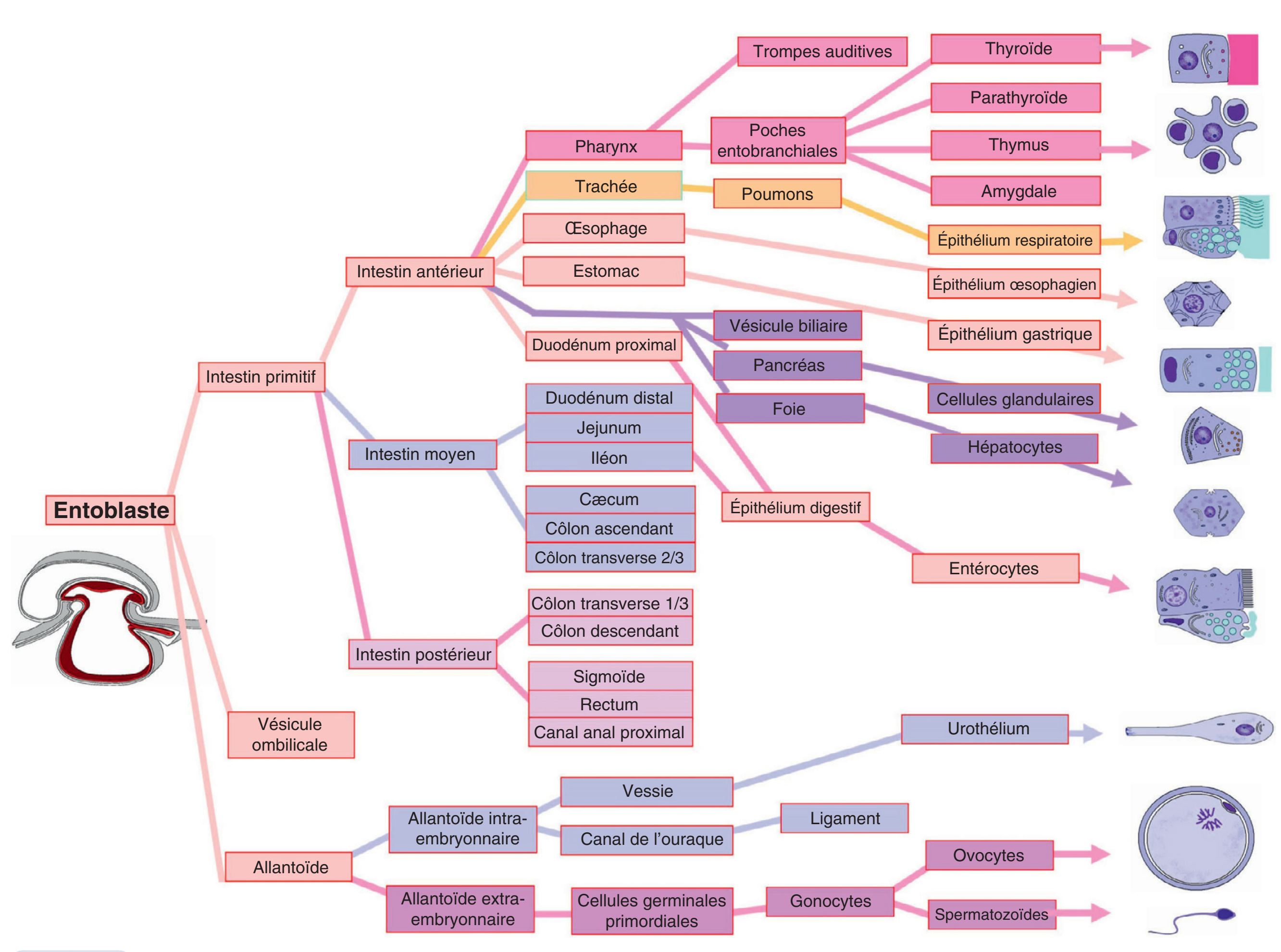



**Figure 1.20**

**Devenir du feuillet entoblastique.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

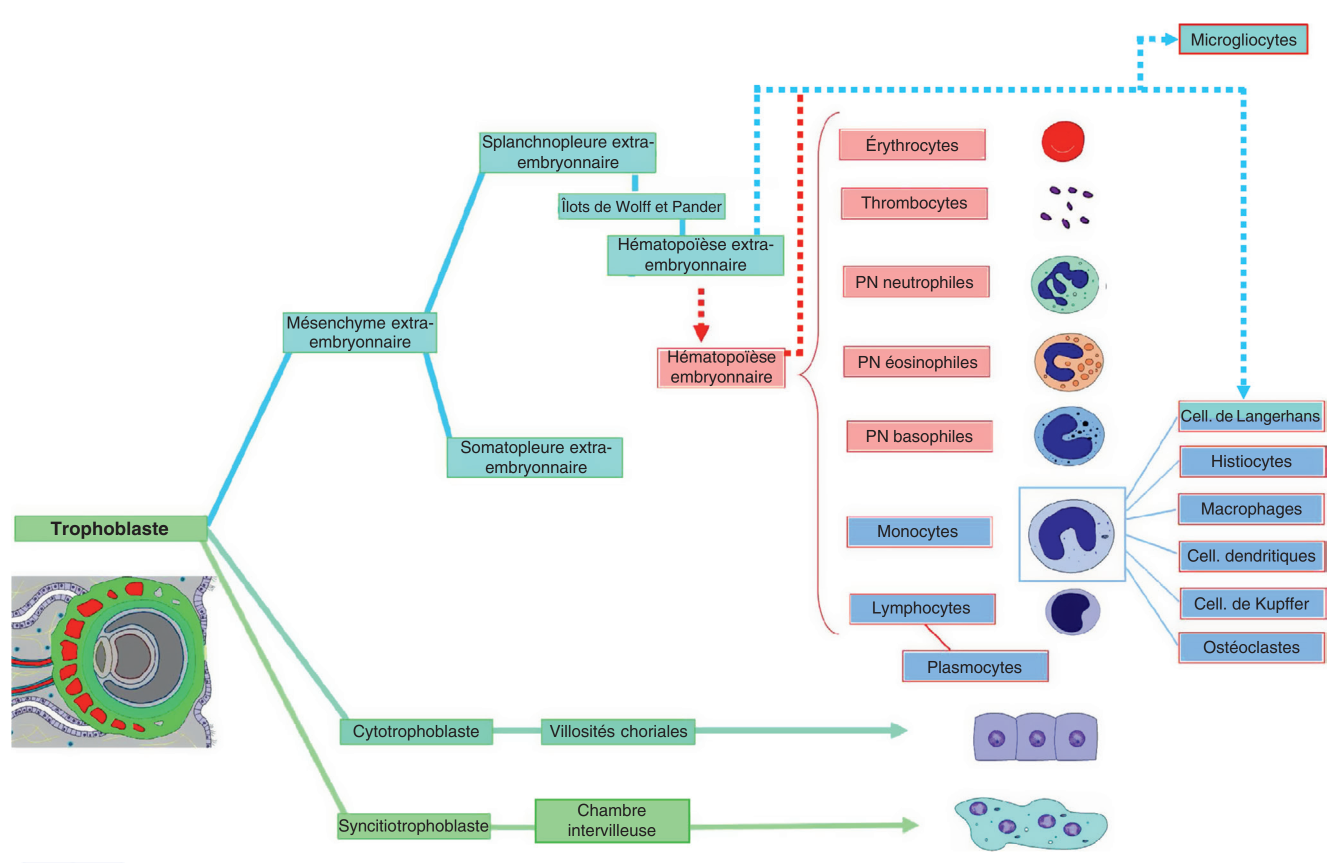



Figure 1.21

**Devenir du trophoblaste.**
PN : polynucléaires
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

## ENTRAÎNEMENT 1 QCM

### QCM 1

Le blastocyste comporte :

**A** Une masse cellulaire interne.
**B** Le lécithocèle.
**C** La cavité amniotique.
**D** Des cellules du trophoblaste.
**E** Des cellules folliculeuses.

### QCM 2

Le mésoblaste axial est à l'origine de la formation :

**A** Du pronéphros.
**B** Du myotome.
**C** Du dermatome.
**D** Du mésonéphros.
**E** De la chorde.

### QCM 3

Le mésoblaste para-axial est à l'origine de la formation :

**A** Du sclérotome.
**B** Du myotome.
**C** Du dermatome.
**D** Du mésonéphros.
**E** De la chorde.

### QCM 4

La ligne primitive :

**A** Se forme au 15e jour du développement embryonnaire.
**B** Se forme à partir du mésoblaste.
**C** Est située en arrière du nœud de Hensen.
**D** Induit la formation de la plaque neurale.
**E** Est reliée au cœlome.

### QCM 5

La neurulation :

**A** Débute à la fin de la 3e semaine du développement embryonnaire.
**B** Est induite par la chorde.
**C** Se développe à partir de l'entoblaste.
**D** Entraîne la formation du sclérotome.
**E** Se termine par la fermeture du neuropore antérieur.

### QCM 6

L'ectoblaste est à l'origine de la formation :

**A** De l'intestin primitif.
**B** Du tube neural.
**C** De la chorde.
**D** Des somites.
**E** De l'allantoïde.

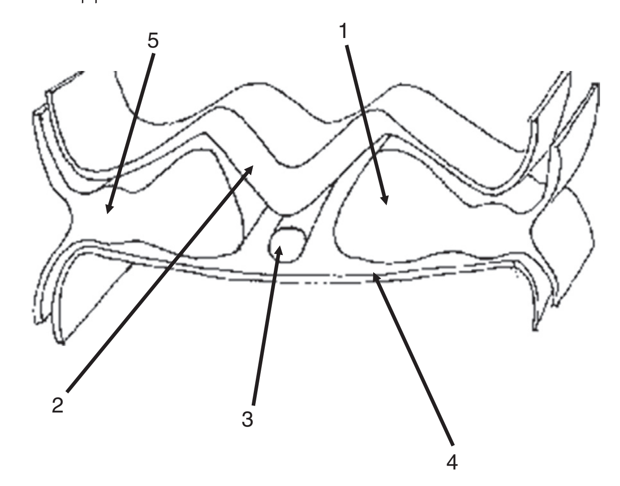
### QCM 7

Le sang fœtal circule dans :

**A** Les artères ombilicales.
**B** Les artères spiralées.
**C** Les artères utéro-placentaires.
**D** Les artères allanto-choriales.
**E** La veine ombilicale.

### QCM 8

Voici le schéma de la coupe d'un embryon au 19e jour du développement.

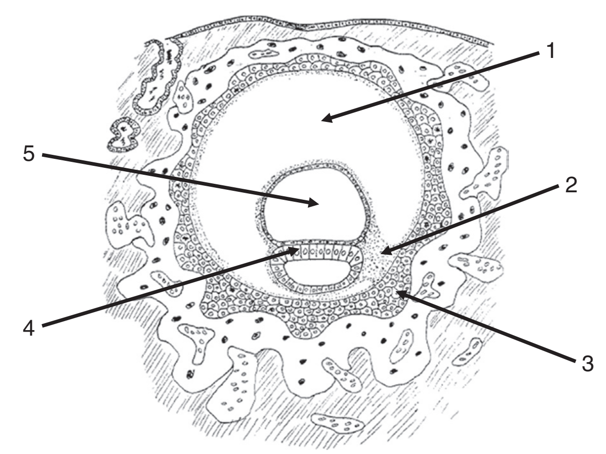



Indiquez la (les) proposition(s) vraie(s) :

**A** « 1 » correspond au mésoblaste para-axial.
**B** « 2 » correspond à la gouttière neurale.
**C** « 3 » correspond à l'aorte.
**D** « 4 » correspond à l'entoblaste.
**E** « 5 » correspond à l'ectoblaste.

### QCM 9

Voici le schéma de la coupe d'un embryon au 14e jour du développement.




Indiquez la (les) proposition(s) vraie(s) :

**A** « 1 » correspond à la cavité amniotique.
**B** « 2 » correspond au pédicule embryonnaire.
**C** « 3 » correspond au syncytiotrophoblaste.
**D** « 4 » correspond à l'ectoblaste.
**E** « 5 » correspond au cœlome.

Chapitre 2

# Appareil respiratoire

PLAN DU CHAPITRE

La fonction principale de l'appareil respiratoire est d'assurer les échanges gazeux entre le sang et l'air. D'un point de vue anatomique, l'appareil respiratoire comprend deux parties (figure 2.1) : les voies aériennes supérieures (fosses nasales, pharynx et larynx) et les voies aériennes profondes (trachée, bronches, bronchioles et alvéoles pulmonaires). D'un point de vue fonctionnel, il existe deux types de structures en rapport avec deux fonctions importantes : les voies aériennes de conduction pour le transport et le conditionnement de l'air inspiré, et les alvéoles du parenchyme pulmonaire pour les échanges gazeux entre l'air et le sang. Les voies aériennes supérieures et l'arbre trachéobronchique ont pour fonction de conduire l'air inspiré des narines aux bronchioles — ce sont donc les voies de conduction de l'air — mais aussi de le purifier, de le débarrasser de ses poussières, de l'humidifier et de le réchauffer. Enfin, c'est au niveau des alvéoles pulmonaires que se réalisent les échanges gazeux entre l'air inspiré et le sang (diffusion de l'oxygène vers le sang, diffusion du dioxyde de carbone vers les alvéoles).

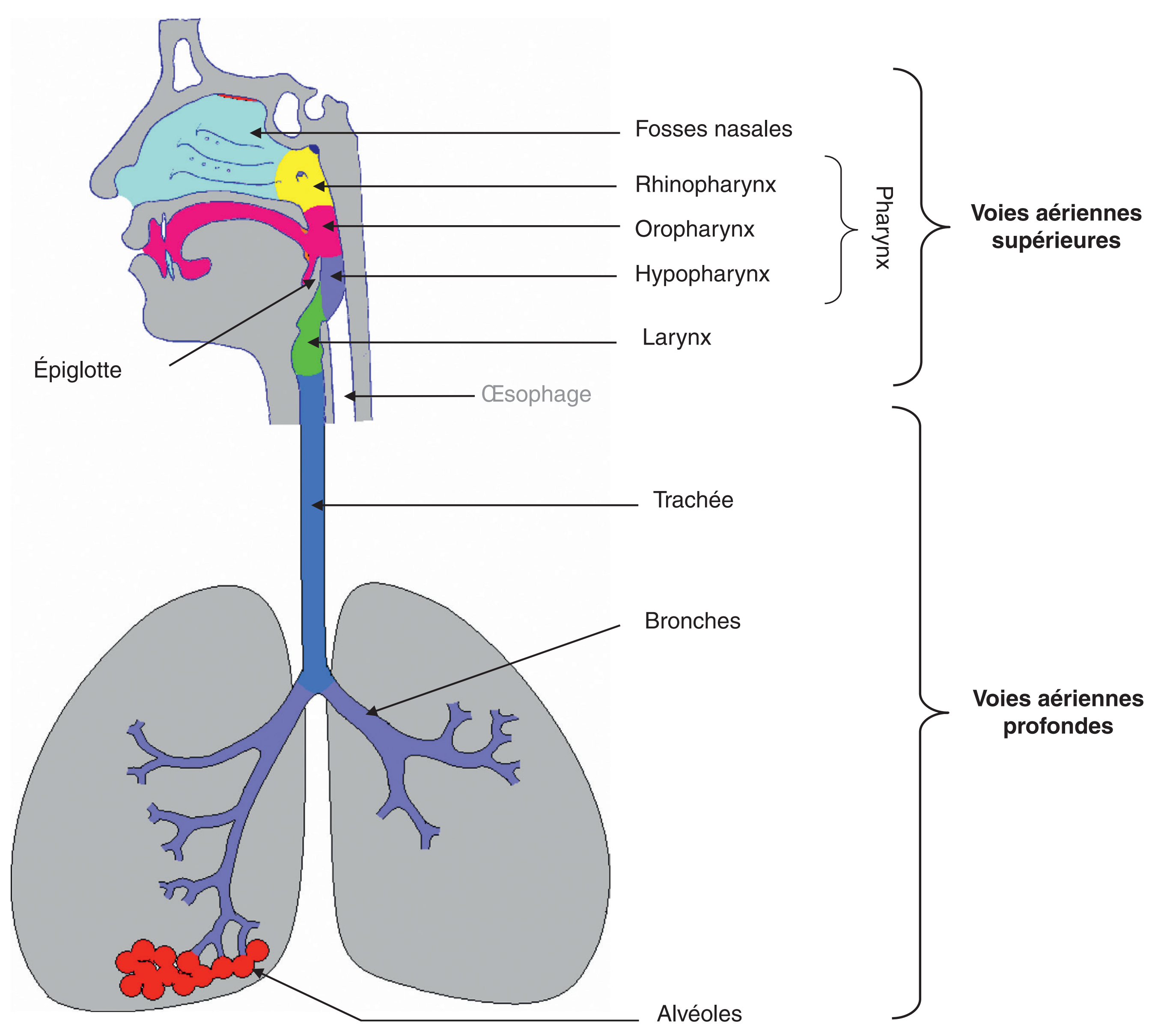



Figure 2.1

**Schéma de l'organisation de l'appareil respiratoire chez l'adulte.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

# Développement des voies aériennes supérieures

## Développement des fosses nasales

Les voies aériennes supérieures se développent à partir de l'extrémité céphalique de l'embryon. Le développement des fosses nasales est associé au développement de la face. L'extrémité céphalique est initialement arrondie et, peu à peu, les structures faciales vont s'individualiser du reste de l'embryon. À la fin du premier mois, suite à la neurulation, la migration des cellules des crêtes neurales selon deux courants (antérieur et latéro-postérieur) aboutit à la constitution de renflements, les bourgeons faciaux, qui circonscrivent une cavité, le stomodaeum (bouche primitive) (figure 2.2). Le stomodaeum est délimité par le bourgeon frontal au-dessus, les bourgeons maxillaires latéralement et les bourgeons mandibulaires en dessous. Ces derniers fusionneront à la fin de la 5e semaine en un seul bourgeon mandibulaire. La fusion des différents bourgeons faciaux sera à l'origine de la morphologie de la face (cf. « Développement de la face » au chapitre 7).

### Mise en place des fosses nasales

Des épaississements se forment au niveau du revêtement ectoblastique des bourgeons pour former les placodes. À la 4e semaine, les placodes olfactives apparaissent sur la face antérieure de l'embryon (figure 2.2A). À la 5e semaine,

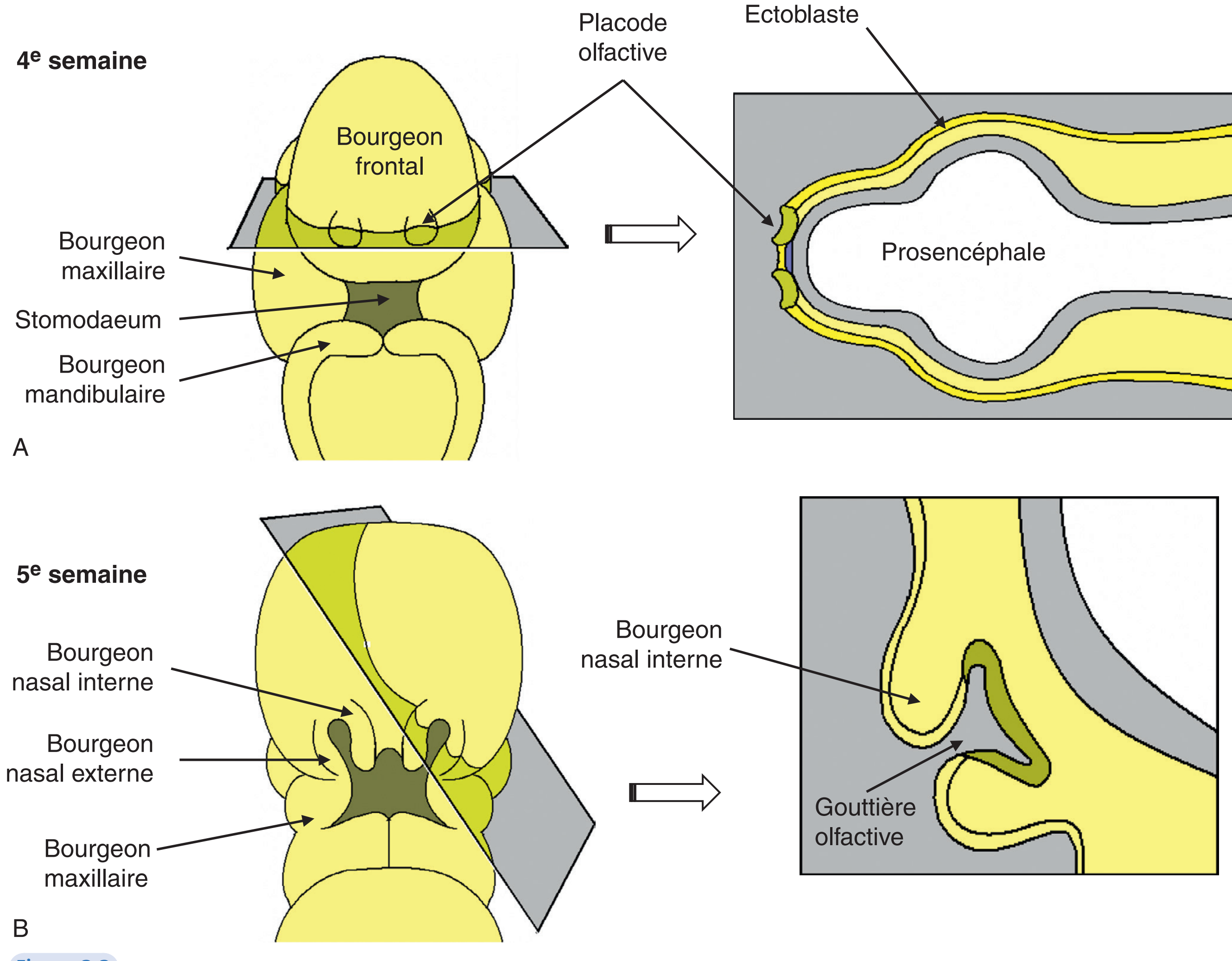



Figure 2.2

**Développement des fosses nasales.**
**A.** Coupe horizontale de l'extrémité céphalique d'un embryon à la 4e semaine montrant l'apparition des placodes olfactives. **B.** Coupe oblique de l'extrémité céphalique d'un embryon à la 5e semaine montrant l'invagination des placodes olfactives pour former les gouttières olfactives.
*(Illustrations par Damien Schoëvaërt.)*

ces placodes s'invaginent pour former une dépression correspondant aux gouttières olfactives (aussi dénommées cupules nasales) qui donneront des cavités, les fosses nasales (figure 2.2B). Les fosses nasales se prolongent vers la face postérieure pour finalement communiquer avec l'intestin antérieur émergeant de l'entoblaste au niveau de l'orifice nasopharyngé (figure 2.3).

Le cloisonnement de la cavité bucco-nasale aboutira à la séparation de la cavité buccale définitive et des fosses nasales. Ce cloisonnement se fait en plusieurs étapes, avec mise en place d'une cloison verticale (le septum nasal) et d'une cloison horizontale (le palais) (figure 2.4). Le septum nasal descend du plafond des fosses nasales délimitant les fosses nasales droite et gauche. Le palais constituera le toit de la cavité buccale et le plancher des cavités nasales. Le palais se forme en plusieurs étapes : le palais définitif résulte de la fusion entre le palais primaire dans sa partie antérieure et le palais secondaire dans sa partie la plus postérieure. La participation du palais primaire dans la constitution du palais définitif est réduite. Le palais secondaire est lui-même subdivisé en palais dur et palais mou (ou voile du palais). Sur le bord postérieur du palais mou se trouve la luette.

## Mise en place du palais primaire

Durant les 5e et 6e semaines, lors de la mise en place des fosses nasales, la surélévation des bords de la placode olfactive a pour conséquence la constitution des bourgeons nasaux interne et externe (ou médial et latéral) (figure 2.2B). Les bourgeons maxillaires augmentent de taille et vont fusionner entre eux sur la ligne médiane et avec les bourgeons nasaux internes pour former la lèvre supérieure et le palais primaire.

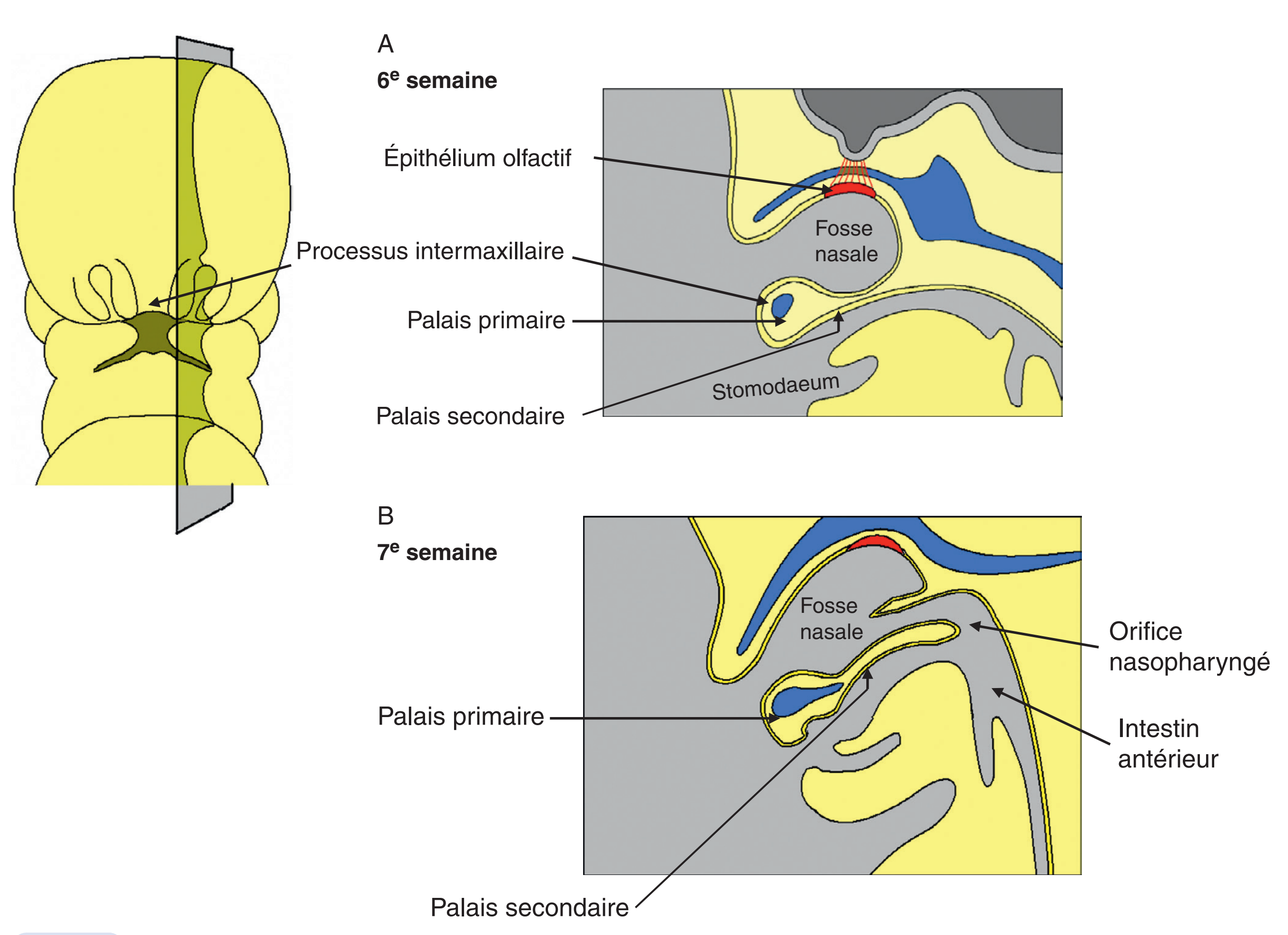



**Figure 2.3**

**Mise en place du palais primaire.**

**A.** Coupe parasagittale de l'extrémité céphalique d'un embryon à la 6e semaine. **B.** Coupe parasagittale de l'extrémité céphalique d'un embryon à la 7e semaine.

*(Illustrations par Damien Schoëvaërt.)*

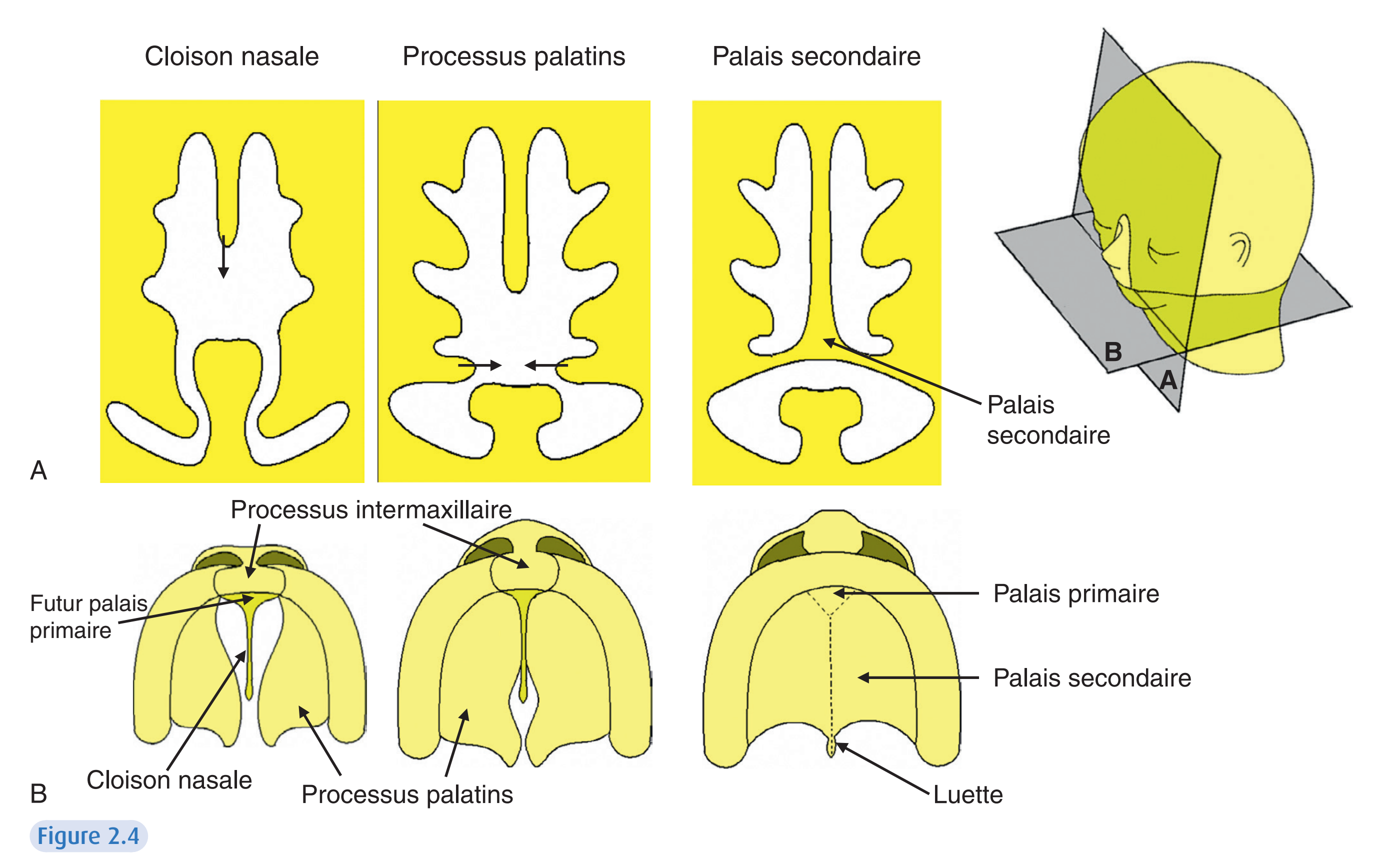



**Figure 2.4**

**Mise en place du palais secondaire.**

**A.** Cloisonnement des fosses nasales sur une coupe frontale de l'extrémité céphalique. **B.** Fusion des processus palatins et du palais primaire sur une vue inférieure.

*(Illustrations par Damien Schoëvaërt.)*

Au cours des 6e et 7e semaines, les bourgeons nasaux internes s'unissent sur la ligne médiane et s'étendent vers le bas et les côtés pour former le processus intermaxillaire (figure 2.3). Le processus intermaxillaire fusionnera avec les bourgeons maxillaires. Le processus intermaxillaire sera ainsi à l'origine de la partie moyenne du nez, de la partie médiane de la lèvre supérieure (le philtrum) et, en profondeur, du palais primaire (figure 2.4). Le palais primaire contribuera ultérieurement à la formation de la portion de l'arcade dentaire supérieure correspondant aux quatre incisives supérieures.

## Mise en place du palais secondaire

Le palais secondaire se développe en arrière du palais primaire. L'ébauche du palais secondaire apparaît dès la 5e semaine et la constitution définitive se réalise entre la 7e et la 12e semaine. La mise en place du palais secondaire débute lorsque les bourgeons maxillaires émettent latéralement et en dedans deux prolongements longitudinaux : les processus palatins. Les processus palatins prolifèrent sur le plan horizontal puis se rejoignent pour constituer le palais secondaire (figure 2.4). Les processus palatins s'unissent l'un à l'autre et avec le bord inférieur de la cloison nasale. La fusion est réalisée d'avant en arrière, sur la ligne médiane, jusqu'à la luette. Le palais secondaire fusionne ainsi avec le palais primaire, permettant la séparation entre les fosses nasales et la cavité buccale. Un processus d'ossification intervient au niveau du palais primaire puis au niveau des processus palatins, déterminant la formation de la voûte du palais (palais osseux). La partie dorsale du palais secondaire (palais mou) est uniquement constituée de tissus mous.

**Anomalies du développement**

### Malformations de la face et du palais

Le défaut de fusion du bourgeon maxillaire avec le bourgeon nasal interne sera responsable d'une malformation dénommée fente labiale. Le défaut de fusion des processus palatins sera responsable d'une autre malformation dénommée fente palatine. Ces fentes palatines et/ou labiales peuvent être diagnostiquées *in utero* ou à la naissance.

## Développement du pharynx

Le pharynx définitif est un conduit membraneux et musculaire orienté dans le sens cranio-caudal, le long de la colonne vertébrale. Il communique en avant avec la cavité buccale et les fosses nasales puis en arrière avec l'œsophage et le larynx. Le pharynx définitif sera composé de trois portions (figure 2.1) :

- le rhinopharynx (exclusivement aérien) constituera la partie supérieure du pharynx et communiquera vers l'avant avec les cavités nasales;
- l'oropharynx, carrefour entre les voies respiratoire et digestive, constituera la partie médiane du pharynx;
- l'hypopharynx, étage inférieur du pharynx, communiquera avec l'orifice supérieur du larynx et le début de l'œsophage.

Le pharynx embryonnaire se développe à partir de l'extrémité crâniale de l'intestin antérieur. Le pharynx embryonnaire est situé au-dessus du diverticule trachéal. Il est entouré latéralement et ventralement par les arcs branchiaux (figure 2.5).

### Arcs branchiaux

À la 5e semaine, cinq paires d'arcs branchiaux sont en place, bien reconnaissables extérieurement. Ils sont numérotés 1, 2, 3, 4 et 6 — dans l'espèce humaine le 5e arc n'existe pas. Chaque arc est constitué d'un bourrelet mésenchymateux recouvert d'ectoblaste en dehors et d'entoblaste en dedans. Le mésenchyme des arcs branchiaux dérive du mésoblaste para-axial et des crêtes neurales. Des cellules des crêtes

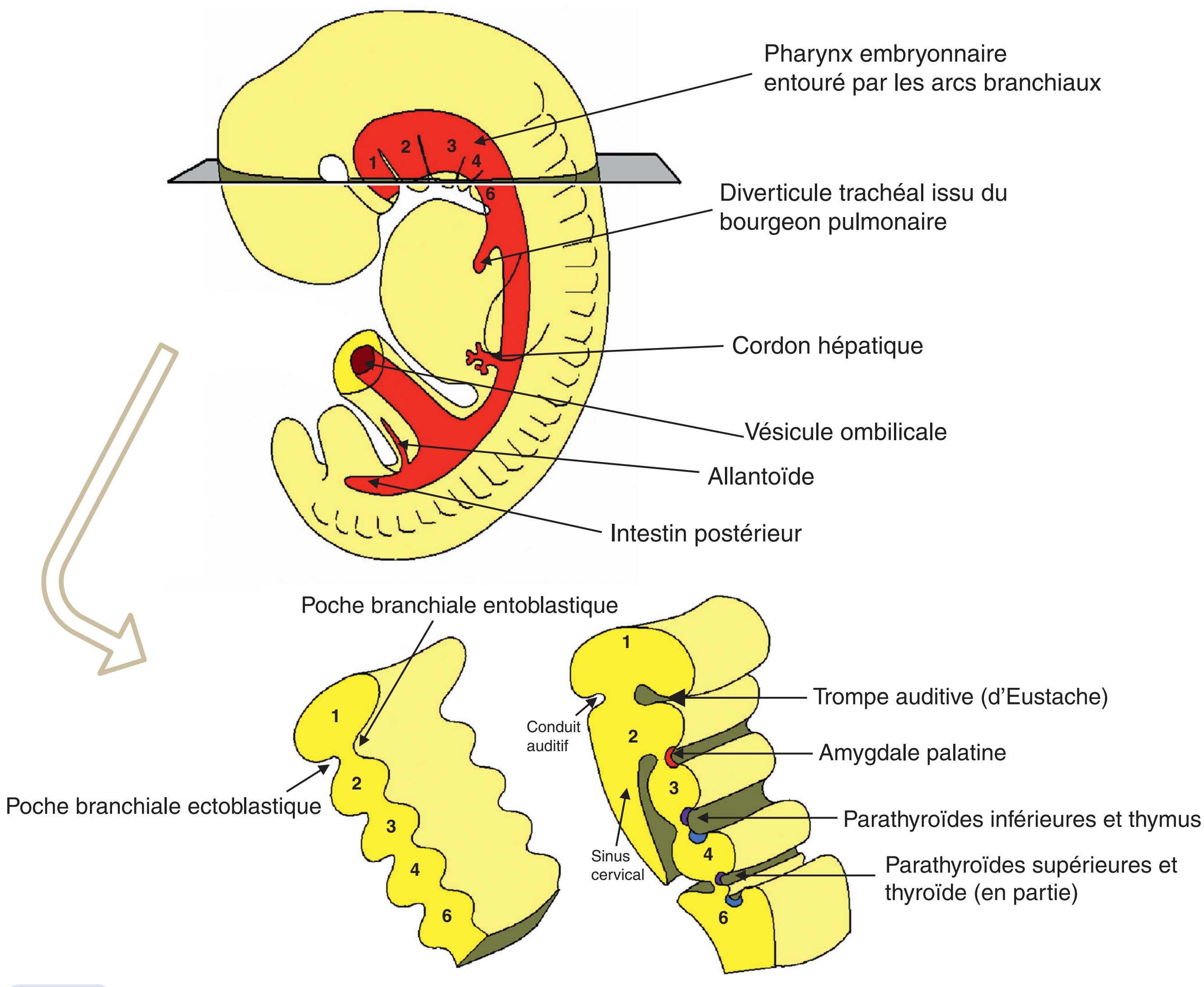



Figure 2.5

**Embryon vu de profil à la 5e semaine et coupe des arcs branchiaux.**
*(Illustrations par Damien Schoëvaërt.)*

neurales dans la région céphalique voisine ont migré en direction ventrale pour investir localement les arcs branchiaux. Le mésoblaste para-axial des sept premiers somitomères crâniaux sera à l'origine des muscles de la tête et du cou. Entre les arcs sont situés des sillons plus ou moins marqués dénommés poches branchiales. Les arcs branchiaux sont séparés extérieurement par les poches branchiales ectoblastiques et intérieurement par les poches branchiales entoblastiques. Seule la première poche ectoblastique persistera et donnera le conduit auditif externe. Les deuxième, troisième et quatrième poches ectoblastiques s'unissent temporairement pour former une cavité recouverte d'ectoblaste, le sinus cervical, qui ensuite disparaîtra. Les poches branchiales entoblastiques se creuseront ou se combleront, donnant des organes annexes parmi lesquels l'amygdale (ou tonsille) palatine dérivée de la deuxième poche. Le mésenchyme des arcs branchiaux sera à l'origine d'éléments cartilagineux et osseux, d'arcs artériels (arcs aortiques reliés aux aortes ventrales et dorsales) et de nerfs.

### Arcs branchiaux et développement du pharynx

Les premier, deuxième, troisième et quatrième arcs branchiaux entrent dans la constitution du pharynx. Le premier arc (arc mandibulaire) donne, par le cartilage de Meckel, une partie de la mandibule et des cartilages de l'oreille moyenne (marteau et enclume). Au sein de son mésenchyme s'individualisent les muscles masticateurs et le muscle tenseur du voile du palais. Le deuxième arc (arc hyoïdien) donne l'étrier de l'oreille moyenne, la petite corne de l'os hyoïde et la partie crâniale du corps de l'os hyoïde ainsi que les muscles de la mimique. L'ébauche de l'oreille moyenne garde une liaison avec le rhinopharynx par la trompe auditive (d'Eustache), étroit conduit dérivé de la première poche branchiale entoblastique. Le troisième arc donne le reste du corps de l'os hyoïde et le muscle stylopharyngien qui soulève le pharynx lors de la phonation et de la déglutition. Les éléments du sixième arc s'associent au quatrième arc pour donner les muscles constricteurs du pharynx.

## Développement du larynx

Le larynx fait partie des voies respiratoires et relie le pharynx à la trachée (figure 2.1). Il joue également un rôle essentiel dans la phonation. C'est dans le larynx que se trouvent les cordes vocales (ou plis vocaux). Le larynx a des rapports avec l'œsophage cervical en arrière, la glande thyroïde en avant, l'os hyoïde au-dessus et la trachée en bas. Le larynx est constitué de pièces cartilagineuses articulées entre elles, de muscles et d'une muqueuse formant différents replis. L'épithélium du larynx dérive de l'entoblaste de l'intestin antérieur, tandis que les 4e et 6e arcs branchiaux contribuent à la formation des cartilages laryngés hyalins (cartilages thyroïde, cricoïde et aryténoïde) et de la musculature intrinsèque du larynx.

## Développement des voies aériennes profondes

Le développement des voies aériennes profondes est un processus complexe qui commence pendant la vie intra-utérine et se poursuit après la naissance. Pendant le stade embryonnaire, à la 4e semaine, un bourgeon pulmonaire apparaît à partir de la paroi antérieure du tube digestif primitif (figures 2.5 et 2.6). Ce bourgeon se développe et devient le diverticule trachéal qui, tout en s'allongeant, va se ramifier par une succession régulière de divisions dichotomiques. La succession des divisions dichotomiques aboutira à des conduits aériens de calibre de plus en plus petit (figures 2.6 et 2.7). Le diverticule trachéal, à l'origine de la trachée, s'isolera ensuite de l'intestin antérieur par un septum longitudinal, le septum trachéo-œsophagien. La trachée sera ainsi séparée de l'œsophage en position dorsale. Le diverticule trachéal se divise tout d'abord en deux bourgeons bronchiques, futures bronches souches droite et gauche, puis intervient une deuxième division (division de 2e ordre), seule division asymétrique, à l'origine des trois bronches lobaires droites et deux bronches lobaires gauches. Chaque bronche lobaire dessert un territoire pulmonaire anatomique bien défini, le lobe pulmonaire. Chez l'Homme, le poumon gauche est bilobé et le poumon droit est trilobé. La division suivante (division de 3e ordre) aboutit à la formation des bronches segmentaires. Les bronches segmentaires déterminent des segments pulmonaires. Les divisions se poursuivent, émettant des bronches de plus en plus petites (division de 4e ordre, de 5e ordre et ainsi jusqu'au 23e ordre) (figure 2.8). Les bronches segmentaires se divisent en bronches sous-segmentaires qui elles-mêmes se divisent de plus en plus pour donner les bronches lobulaires. Les bronches lobulaires desservent un territoire pulmonaire bien défini, le lobule pulmonaire.

Le lobule pulmonaire sera l'unité histologique, morpho-fonctionnelle du poumon. À l'intérieur du lobule pulmonaire, le conduit bronchique devient une bronchiole intra-lobulaire. Cette bronchiole se divise plusieurs fois de suite pour aboutir aux bronchioles terminales (division de 16e ordre). Au 6e mois du développement, la division de 17e ordre aboutit à la mise en place des bronchioles respiratoires. Des divisions

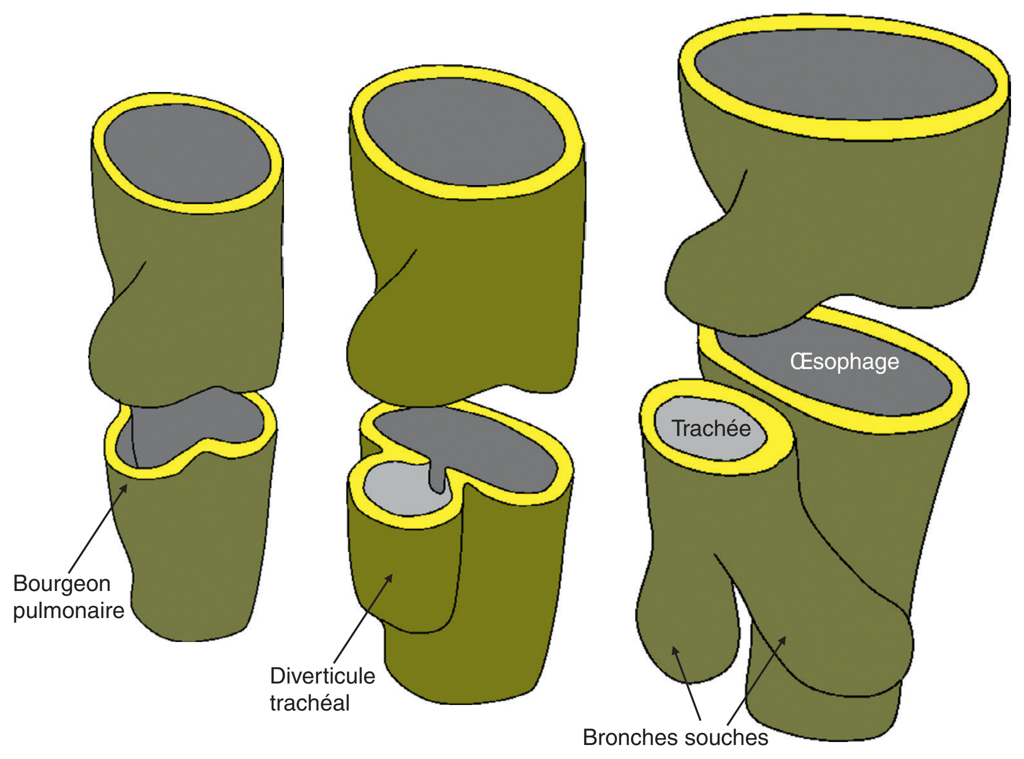



**Figure 2.6**

**Développement des voies aériennes profondes.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

supplémentaires de l'arbre bronchique continuent et les bronchioles respiratoires se prolongent par les canaux alvéolaires auxquels font suite les sacs alvéolaires (alvéoles primitives) au 8e mois du développement. Les alvéoles définitives, petites structures sphériques, se mettent en place peu avant la naissance mais leur développement s'effectue principalement après la naissance — les alvéoles augmenteront en nombre et en taille. À la naissance, les ramifications bronchiques sont au stade de division de 18e ordre et les divisions de l'arbre bronchique se poursuivent après la naissance. Il y aura au total vingt-trois générations de divisions bronchiques au terme du développement pulmonaire. Jusqu'à l'âge de deux ans, il y a une multiplication active du nombre des alvéoles. Le développement pulmonaire complet (ramifications bronchiques et alvéoles matures) sera atteint vers l'âge de huit ans.

Le développement des vaisseaux se fait parallèlement à la mise en place des voies aériennes. Les vaisseaux (vaisseaux sanguins et vaisseaux lymphatiques) accompagnent les bronches dans leurs divisions successives (figure 2.8). Le poumon présente une vascularisation sanguine particulière avec deux circulations aux fonctions différentes.

Les artères et veines pulmonaires correspondent à la circulation fonctionnelle : elles transportent le sang jusqu'aux capillaires alvéolaires où il se rechargera en oxygène. Le système artériel pulmonaire est issu du ventricule droit. À l'intérieur du lobule pulmonaire, l'artériole intra-lobulaire suit les divisions des bronchioles et donne naissance au réseau des capillaires pulmonaires responsables de l'hématose (échanges gazeux alvéolo-capillaires). Le sang oxygéné est repris par le système veineux pulmonaire et est transporté jusqu'à l'oreillette gauche. Les veines pulmonaires cheminent indépendamment des artères et des bronches.

Les artères et veines bronchiques constituent la circulation nourricière (vascularisation nutritive). Les branches des artères bronchiques accompagnent les bronches seulement jusqu'aux bronchioles respiratoires.

### Stades du développement pulmonaire

Le développement pulmonaire normal est marqué par une succession de cinq stades histologiquement différenciables : embryonnaire, pseudo-glandulaire, canaliculaire, sacculaire et alvéolaire (tableau 2.1).

***Stade embryonnaire***

Le développement pulmonaire débute à la période embryonnaire précoce (4e semaine) avec l'apparition du bourgeon pulmonaire issu du tube digestif embryonnaire. Les premières ramifications vont mettre en place les structures proximales de l'arbre trachéobronchique (trachée, bronches souches, bronches lobaires).

***Stade pseudo-glandulaire***

Le stade pseudo-glandulaire est appelé ainsi car l'aspect histologique du poumon est alors proche de celui d'une glande exocrine. Ce stade est marqué par les ramifications dichotomiques successives des bronches. À la fin de la 17e semaine, l'arbre bronchique de conduction aérienne est complet jusqu'aux bronchioles terminales. L'épithélium est indifférencié, monostratifié, entouré de mésoblaste splanchnique qui se différenciera en plèvre viscérale.

***Stade canaliculaire***

Entre 17 et 24 semaines, au cours du stade canaliculaire du développement pulmonaire, les futures régions d'échanges gazeux se mettent en place. Les bronchioles respiratoires apparaissent. Les premiers signes de différenciation des cellules épithéliales (futurs pneumocytes) sont visibles.

***Stade sacculaire***

À partir de 24 semaines, le stade sacculaire succède au stade canaliculaire. L'épithélium continue à se différencier (différenciation des pneumocytes de type I et de type II). Les espaces aériens périphériques s'élargissent de manière très importante. Les canaux et sacs alvéolaires (alvéoles primitives) se mettent en place. Les sacs alvéolaires sont séparés par des cloisons (aussi dénommées septums) encore épaisses, mais l'expansion des espaces aériens entraîne une compression de l'épaisseur de ces septums. C'est au cours de ce stade que les pneumocytes de type II commencent à sécréter le surfactant.

***Stade alvéolaire***

Le dernier stade du développement pulmonaire, le stade alvéolaire, débute autour de la 36e semaine et est marqué par la formation des alvéoles définitives. Des dépôts de fibres élastiques dans les septums primaires sont responsables de la formation des septums secondaires qui subdivisent les espaces aériens en alvéoles. Un remodelage des capillaires permet la mise en place de la barrière alvéolo-capillaire définitive. Ce processus d'alvéolisation débute *in utero*; cependant, la majorité des alvéoles sont formées après la naissance. Les alvéoles continuent leur maturation dans l'enfance. Le poumon d'un nouveau-né contient au plus 50 millions d'alvéoles pour aboutir à 300 millions d'alvéoles à l'âge adulte.

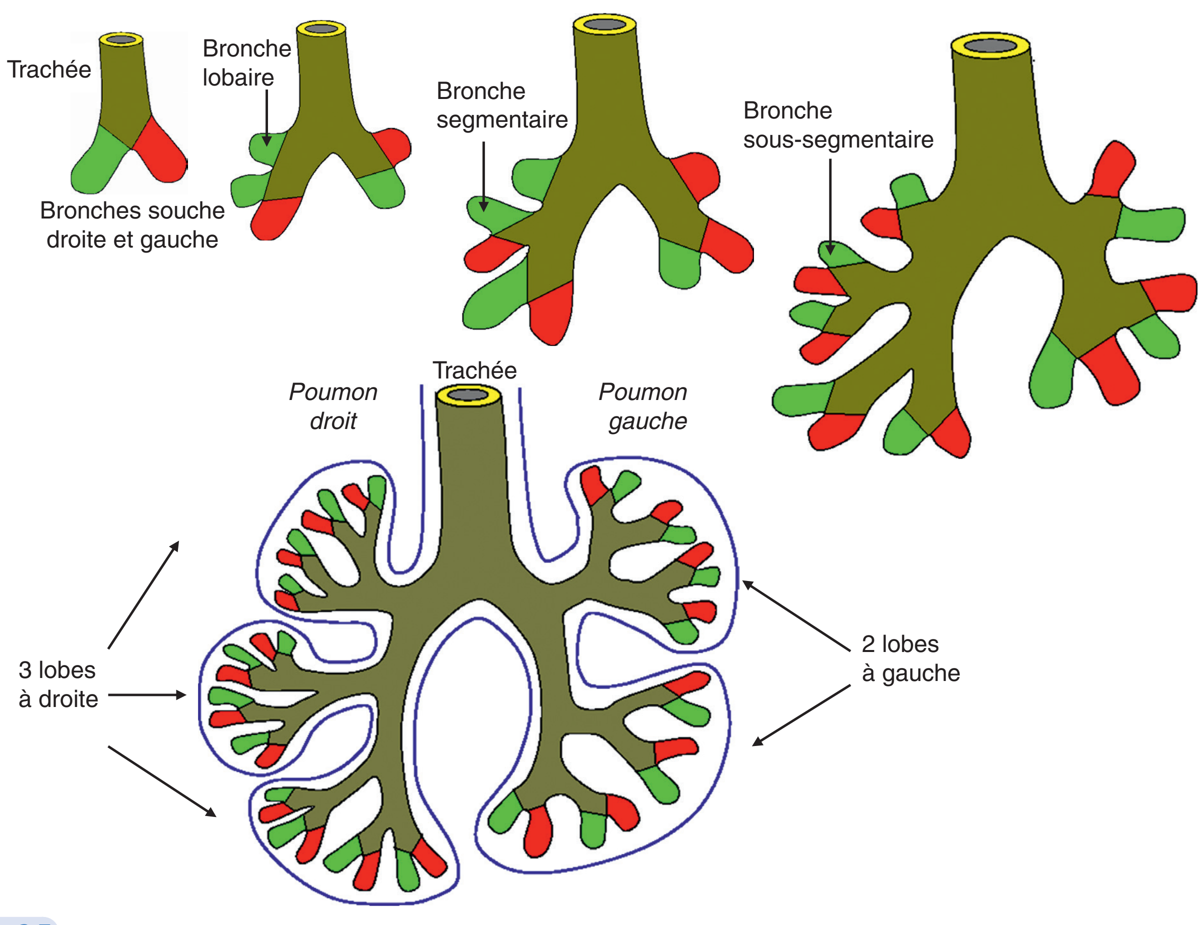



**Figure 2.7**

**Divisions bronchiques.**
*(Illustrations par Damien Schoëvaërt.)*

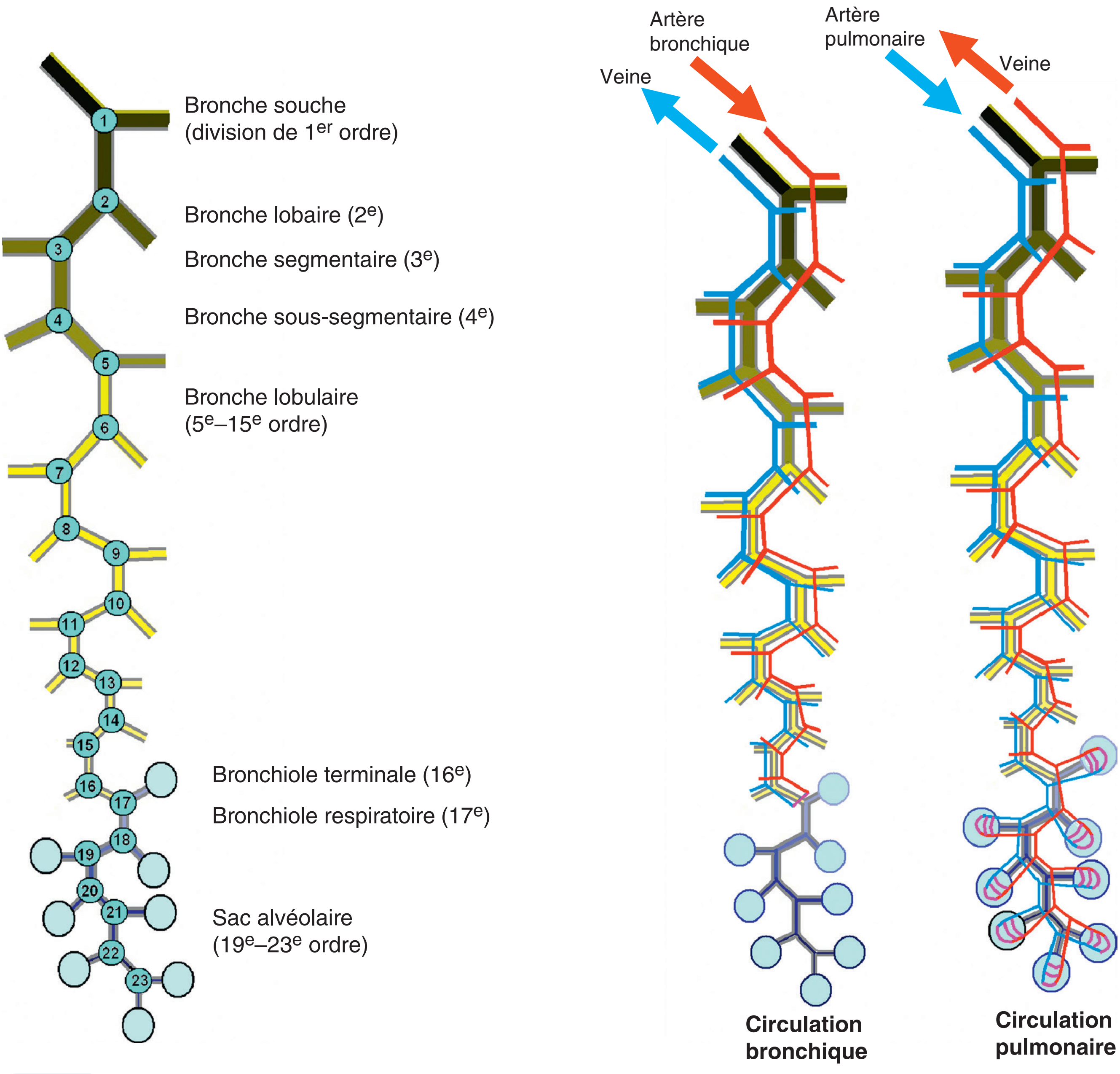



Figure 2.8

**Divisions de l'arbre bronchique et circulations sanguines (circulation bronchique et circulation pulmonaire).**
*(Illustrations par Damien Schoëvaërt.)*

**Tableau 2.1. Les stades du développement pulmonaire et les événements caractéristiques associés**

| Semaines de développement | Stade | Événements caractéristiques |
|---|---|---|
| 4 à 6 semaines<br>Diverticule trachéal | Embryonnaire | Apparition du bourgeon pulmonaire à partir de la paroi antérieure de l'intestin<br>Allongement du bourgeon et transformation en diverticule trachéal<br>Ramification du diverticule et apparition des premières bronches (bronches souches, bronches lobaires, bronches segmentaires) |
| 6 à 17 semaines<br>Bronchiole terminale | Pseudo-glandulaire | Poursuite des divisions dichotomiques des bronches jusqu'à la formation des bronchioles terminales |
| 17 à 24 semaines<br>Bronchiole respiratoire | Canaliculaire | Début de différenciation des régions d'échanges gazeux<br>Apparition des bronchioles respiratoires<br>Premiers signes de différenciation des pneumocytes de type I et de type II |
| 24 à 36 semaines<br>Canal alvéolaire, sac alvéolaire | Sacculaire | Apparition des canaux et sacs alvéolaires (alvéoles primitives)<br>Début de production du surfactant<br>Développement de la vascularisation (capillaires au contact de l'épithélium alvéolaire) |
| 36 semaines jusqu'à l'enfance<br>Sac alvéolaire | Alvéolaire | Formation des alvéoles définitives par cloisonnement (ou septation secondaire) des sacs alvéolaires primitifs<br>Septation maximale après la naissance, jusque vers 2 ans<br>Croissance par expansion des structures existantes jusqu'à la fin du développement thoracique |

*(Source : Sophie Brisset ; Damien Schoëvaërt pour les illustrations.)*

**Anomalies du développement**

## Troubles du cloisonnement entre trachée et œsophage

Le développement de l'œsophage est indissociable de celui de la trachée et des bronches. L'œsophage et la trachée sont normalement complètement séparés. L'atrésie de l'œsophage (œsophage aveugle) est une malformation secondaire à un cloisonnement anormal entre trachée et œsophage. Cette anomalie du développement s'accompagne d'une interruption de l'œsophage : l'œsophage interrompu se termine en cul-de-sac. L'atrésie est le plus souvent associée à une connexion anormale entre l'œsophage et la trachée *via* une fistule trachéo-œsophagienne. Il existe plusieurs variétés anatomiques d'atrésie de l'œsophage, associée ou non à une ou plusieurs fistules (figure 2.9). Le type le plus courant est le type III (80 à 85 % des cas).

Le diagnostic de l'atrésie de l'œsophage est fait à la naissance ou peut se faire *in utero* lors du suivi échographique (estomac de petite taille et non-visualisation de l'œsophage). La présence d'une quantité trop importante de liquide amniotique (hydramnios) peut également faire évoquer le diagnostic. Dans environ 50 % des cas, l'atrésie de l'œsophage est associée à des malformations qui peuvent toucher les vertèbres, l'anus, le cœur, les reins et le radius.

Environ un enfant sur 3 000 naît avec une atrésie de l'œsophage avec ou sans fistule. Une intervention chirurgicale permet de fermer la fistule trachéo-œsophagienne et de raccorder les deux culs-de-sac œsophagiens pour reconstituer un tube continu.

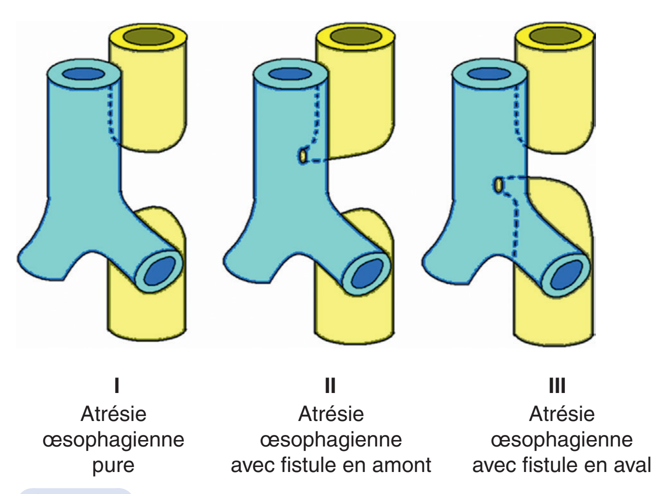



Figure 2.9

**Troubles du cloisonnement entre trachée et œsophage.**
Il existe plusieurs variétés anatomiques d'atrésie de l'œsophage associée (ou non) à une connexion anormale entre l'œsophage et la trachée *via* une fistule trachéo-œsophagienne. En voici trois exemples. Le type III est le plus fréquent.
*(Illustrations par Damien Schoëvaërt.)*

# Histologie des voies aériennes supérieures

## Fosses nasales

L'air inspiré pénètre dans les fosses nasales par le vestibule du nez, tapissé par un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé qui fait suite à l'épiderme des narines (figure 2.10). Le vestibule comporte des poils, appelés vibrisses. Ces vibrisses ont pour fonction de filtrer les poussières et autres grosses particules en suspension dans l'air inspiré. Les cavités nasales sont séparées en deux par un septum nasal médian. Les fosses nasales sont des cavités dont la paroi comporte une charpente osseuse et/ou cartilagineuse et sont recouvertes d'une muqueuse respiratoire, à l'exception du plafond où se situe la muqueuse olfactive (zone olfactive) avec un neuroépithélium olfactif.

La muqueuse respiratoire comprend un épithélium respiratoire bordant la lumière et reposant, par l'intermédiaire d'une membrane basale, sur un chorion. L'épithélium respiratoire est pseudo-stratifié, cilié : il comprend principalement des cellules cylindriques ciliées ainsi que des cellules caliciformes (ou cellules à pôle muqueux ouvert). Les cils mettent en mouvement le mucus produit par les cellules caliciformes. Ce mucus piège les particules et poussières inhalées, les empêchant d'atteindre les alvéoles pulmonaires. Ce mucus contaminé est acheminé vers l'oropharynx puis est avalé et digéré par les sucs gastriques. Par ailleurs, des cellules basales de remplacement reposent sur la membrane basale. Ces cellules ont la propriété de se différencier pour donner les différents types cellulaires de l'épithélium respiratoire. Au sein du chorion, composé d'un tissu conjonctif lâche avec des fibres élastiques, se trouvent des vaisseaux sanguins, des glandes séreuses et muqueuses, du tissu lymphoïde et des terminaisons nerveuses. Un riche plexus de veines aux parois minces parcourt le chorion de la muqueuse nasale pour le réchauffement de l'air inspiré. L'abondance et la situation superficielle de ces vaisseaux expliquent la fréquence et l'abondance des saignements de nez.

Les cornets (proéminences osseuses recouvertes de muqueuse) font saillie dans les cavités nasales (figures 2.10 et 2.11). Les cornets accroissent la turbulence de l'air dans les cavités nasales et leur présence augmente la surface muqueuse.

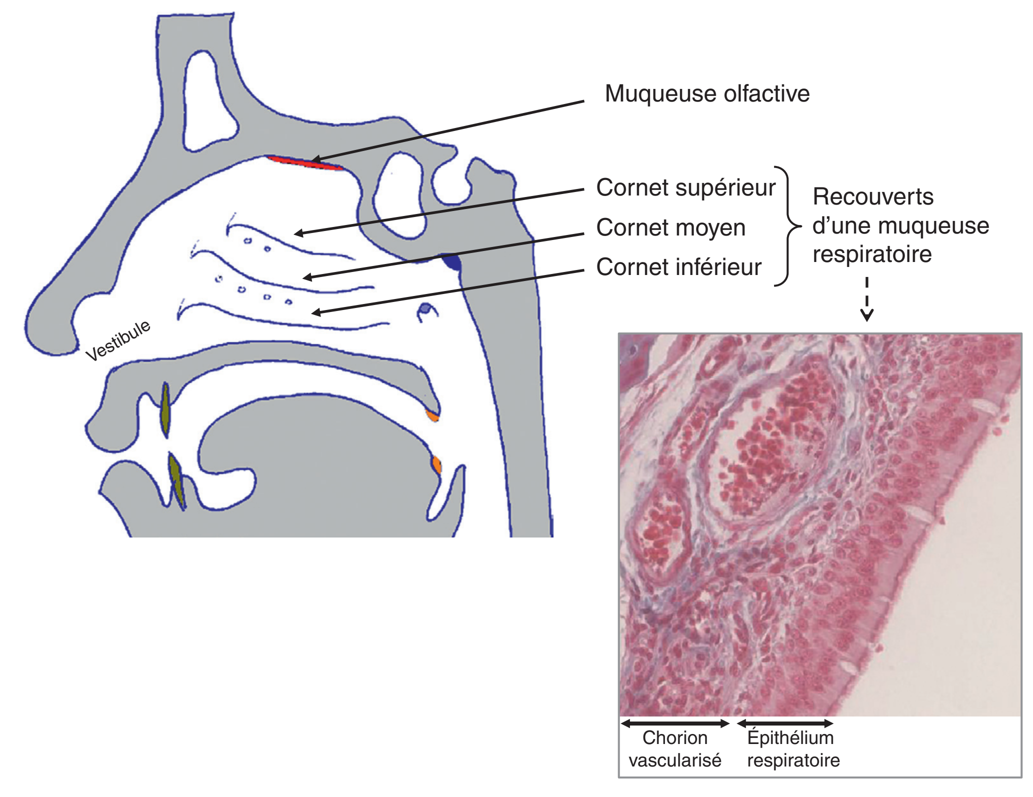



Figure 2.10

**Les fosses nasales (coupe parasagittale) et coupe histologique de la muqueuse respiratoire.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt et photographie de la coupe histologique par Sophie Brisset.)*

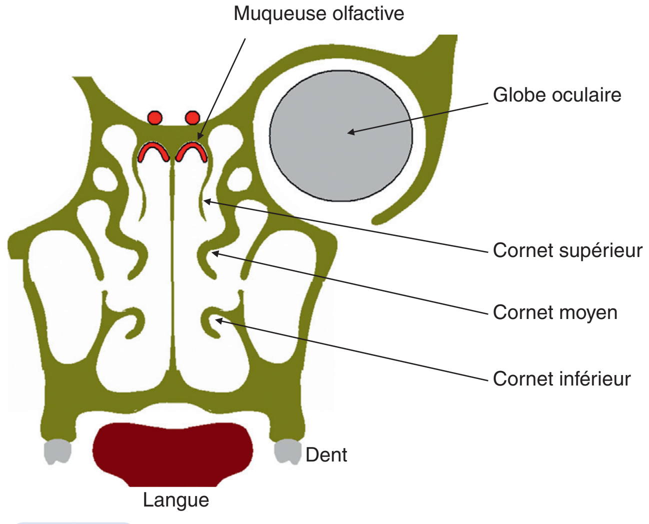



Figure 2.11

**Coupe frontale des fosses nasales.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

Les fosses nasales ne sont pas seulement une voie de passage de l'air inspiré. Cet air inspiré y est aussi humidifié, réchauffé et purifié par la muqueuse et les vibrisses.

Le toit des fosses nasales est tapissé par une muqueuse olfactive avec un épithélium composé de neurones sensoriels responsables de la sensibilité olfactive (cf. « Appareil olfactif » au chapitre 7).

## Pharynx

Le pharynx, carrefour aérodigestif, est un conduit musculaire relié aux cavités nasales et à la bouche (figure 2.1). Le rhinopharynx (ou nasopharynx), partie supérieure du pharynx située derrière le nez et où circule l'air, est tapissé par une muqueuse respiratoire de même type histologique que celui des fosses nasales. L'oropharynx, carrefour aérodigestif situé en arrière de la cavité buccale, est un lieu de passage commun pour les aliments avalés (vers l'appareil digestif) et l'air inspiré. Il est délimité en haut par le palais mou et en bas par l'épiglotte. L'oropharynx est revêtu d'une muqueuse pharyngée en continuité avec la muqueuse de la bouche et de l'œsophage. Cette muqueuse pharyngée est composée d'un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé et d'un chorion constitué de tissu conjonctif lâche colonisé par un tissu lymphoïde important. Des glandes muqueuses

sont également présentes dans le chorion. L'hypopharynx, partie inférieure du pharynx, communique avec le larynx. L'hypopharynx est lui aussi revêtu d'une muqueuse pharyngée. Des formations lymphoïdes sont associées au pharynx et servent à la défense immunitaire : les amygdales pharyngées (ou végétations adénoïdes ou tonsilles pharyngées) sont situées dans le rhinopharynx, à l'arrière-fond des fosses nasales, et les amygdales palatines (ou tonsilles palatines) sont situées au niveau de l'oropharynx (cf. « Organes lymphoïdes » au chapitre 12).

**Pathologie**

### Inflammation des amygdales palatines (angine)

Des épisodes inflammatoires répétés des amygdales pharyngées nécessitent parfois chez le jeune enfant l'ablation de ces structures (opération des végétations adénoïdes). De même, les amygdales palatines de l'oropharynx peuvent être le siège d'infections bactériennes (amygdalite) et il est parfois nécessaire de les retirer en cas d'amygdalites à répétition ou lorsque l'hypertrophie amygdalienne cause une obstruction respiratoire ou une difficulté à la déglutition.

## Larynx

Le larynx relie le pharynx à la trachée : il s'étend de la base de la langue à la trachée (figure 2.1). Il permet le passage de l'air inspiré, mais c'est aussi l'organe de la phonation car il renferme les cordes vocales (ou plis vocaux). Le larynx comprend une charpente cartilagineuse composée de plusieurs cartilages de type hyalin (cartilage thyroïde, cartilage cricoïde, cartilage aryténoïde) et de cartilage de type élastique (épiglotte) attachés les uns aux autres par des ligaments et des muscles striés (figure 2.12). Ces différents éléments maintiennent le larynx ouvert et lui assurent sa mobilité pour accompagner la déglutition et la phonation. La cavité laryngée est bordée par une muqueuse respiratoire.

### Épiglotte

Au sommet du larynx siège l'épiglotte (figure 2.12), un cartilage élastique et flexible lié à l'os hyoïde, qui se projette dans le pharynx. La partie supérieure de l'épiglotte est située derrière la langue. La face antérieure de l'épiglotte (face linguale) est revêtue par un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé. Sur la face postérieure de l'épiglotte, à sa partie

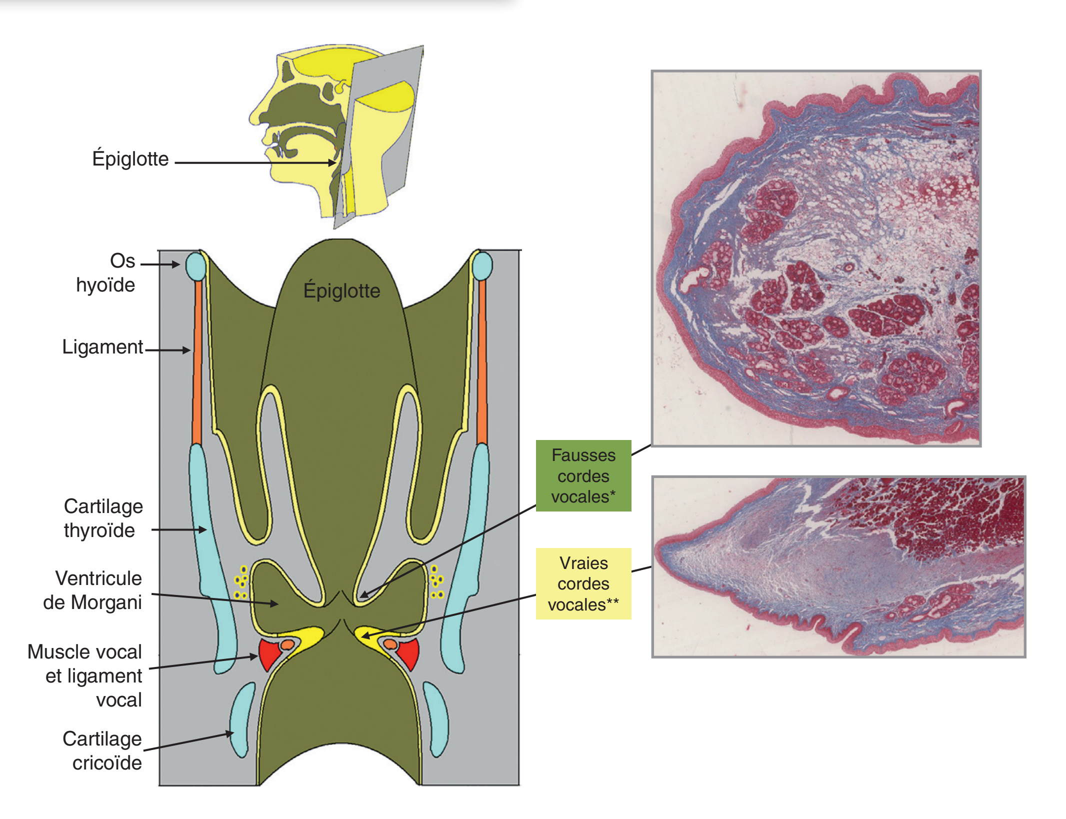



**Figure 2.12**

**Coupe frontale du larynx et coupe histologique des cordes vocales.**
* Ou plis vestibulaires. ** Ou plis vocaux.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt et photographie des coupes histologiques par Sophie Brisset.)*

inférieure, l'épithélium stratifié se modifie progressivement en un épithélium prismatique cilié pseudo-stratifié, de type respiratoire. Sous l'épithélium prismatique, au sein du chorion, se trouvent des glandes mixtes, muqueuses et séreuses. La bascule de l'épiglotte pendant la déglutition joue un rôle fondamental de protection des voies aériennes contre les « fausses routes » : l'épiglotte fonctionne comme un couvercle pendant la déglutition en empêchant la pénétration des aliments dans la trachée.

### Cordes vocales

Au-dessous de l'épiglotte, la muqueuse laryngée forme deux paires de replis qui s'étendent dans la lumière laryngée (figure 2.12). Entre ces deux paires de replis, le larynx présente une partie plus dilatée, le ventricule de Morgani. Les replis supérieurs correspondent aux fausses cordes vocales (ou plis vestibulaires), tapissées par un épithélium respiratoire sous lequel se situe un chorion avec des glandes séromuqueuses. Les replis inférieurs correspondent aux vraies cordes vocales (ou plis vocaux), qui font saillie dans l'axe aérien. Les cordes vocales sont impliquées dans la phonation. Elles sont revêtues d'un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé, qui assure une protection et une résistance contre les frottements.

Sous la muqueuse des cordes vocales se trouvent le muscle vocal, de nature striée squelettique, et le ligament vocal, formé de faisceaux de fibres élastiques. L'air qui passe par le larynx provoque une vibration des cordes vocales qui génèrent un son. Le muscle vocal et le ligament vocal permettent la tension et le mouvement de chaque corde vocale qui, en se rapprochant ou en s'éloignant de son homologue controlatéral, détermine la hauteur du son.

## Histologie des voies aériennes profondes

### Trachée

La trachée part du larynx et conduit l'air jusqu'aux deux bronches souches (figure 2.1). La trachée est un tube médian, flexible, renforcé par la succession de seize à vingt arceaux cartilagineux ayant la forme d'un fer à cheval (figure 2.13). Ces arceaux cartilagineux sont ouverts dans leur partie postérieure et les bords libres sont reliés par les fibres musculaires lisses du muscle trachéal. En dehors des bords libres, les arceaux sont reliés les uns aux autres par des ligaments. La paroi de la trachée comporte, de dedans

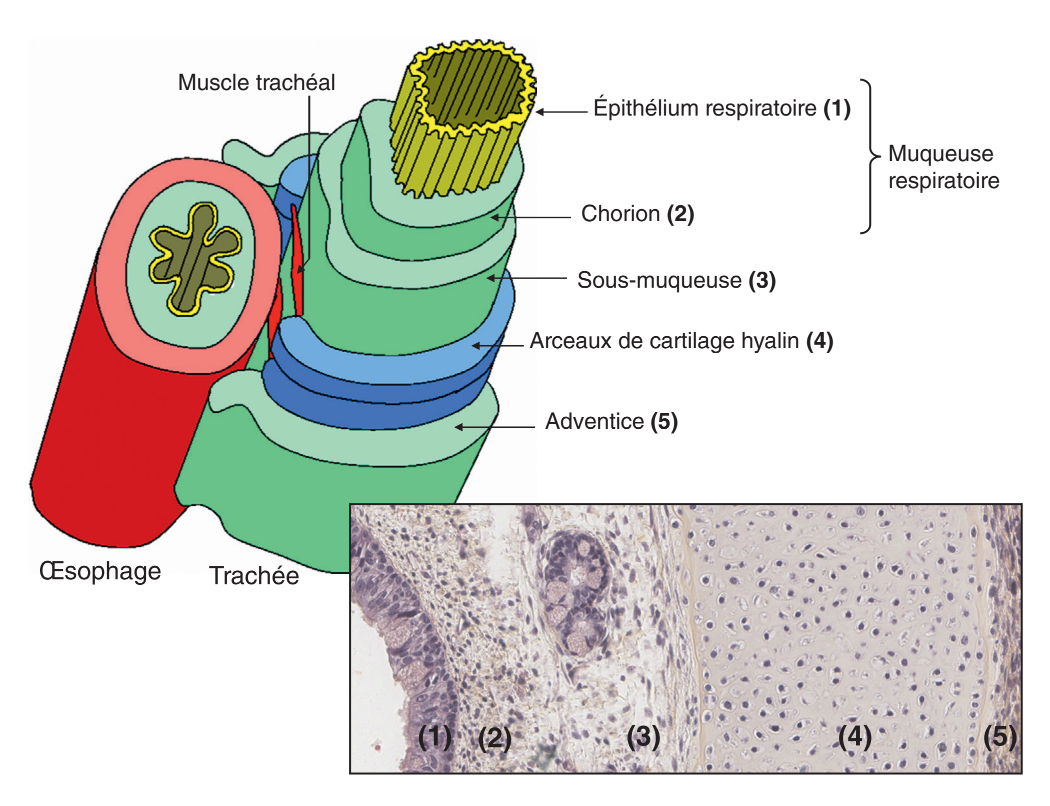



Figure 2.13

**La trachée : schéma de la paroi de la trachée et coupe histologique transversale.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt et photographie de la coupe histologique par Sophie Brisset.)*

en dehors, une muqueuse de type respiratoire, une sous-muqueuse, une tunique cartilagineuse et une adventice.

L'épithélium de la muqueuse est de type respiratoire. Le battement des cils permet la mise en mouvement du mucus ayant emprisonné les poussières et les débris en direction de l'oropharynx. Le chorion de la muqueuse est riche en fibres élastiques, en tissu lymphoïde, vaisseaux et nerfs. La sous-muqueuse est une couche de tissu conjonctif contenant des glandes séromuqueuses dont le produit de sécrétion contribue à la formation du mucus qui tapisse la trachée.

## Arbre bronchique

L'arbre bronchique est un ensemble de conduits aériens reliant la trachée aux alvéoles. La trachée se divise pour constituer les bronches souches droite et gauche. Les bronches souches se subdivisent en bronches lobaires qui elles-mêmes se divisent en bronches segmentaires, puis celles-ci se divisent en conduits de plus en plus petits, jusqu'aux bronchioles (figures 2.1 et 2.8). L'ensemble de ces ramifications bronchiques forme l'arbre bronchique.

### Bronches souches

Ces conduits bronchiques de gros calibre ont une structure proche de celle de la trachée. Par la suite, au fur et à mesure des ramifications bronchiques, la paroi se simplifie.

### Bronches

Leur paroi se compose d'une muqueuse respiratoire identique à celle de la trachée avec cependant moins de cellules caliciformes. Le chorion renferme des fibres élastiques. Sous l'épithélium se trouvent des faisceaux de fibres musculaires lisses à disposition spiralée : le muscle de Reissessen. Ces faisceaux de tissu musculaire lisse deviendront de plus en plus abondants au fur et à mesure que se rapproche la zone respiratoire des échanges gazeux. Ce muscle lisse permet le contrôle du diamètre des bronches (puis des bronchioles) par bronchoconstriction ou bronchodilatation.

La sous-muqueuse s'amincit et contient moins de glandes. La partie cartilagineuse est fragmentée en îlots ou pièces de cartilage hyalin (figure 2.14).

### Bronchioles

Les bronchioles diffèrent des bronches par la simplification de leur épithélium de revêtement et l'absence de glandes et d'éléments cartilagineux (figure 2.15). L'épithélium est prismatique simple avec quelques cellules caliciformes dispersées. La lumière apparaît festonnée sur les coupes histologiques du fait de la contraction du muscle lisse.

Les bronchioles de diamètre inférieur à 1 mm ont un épithélium au sein duquel les cellules caliciformes sont remplacées par des cellules de Clara, cellules non ciliées, dont le pôle apical bombé fait saillie dans la lumière. Les cellules

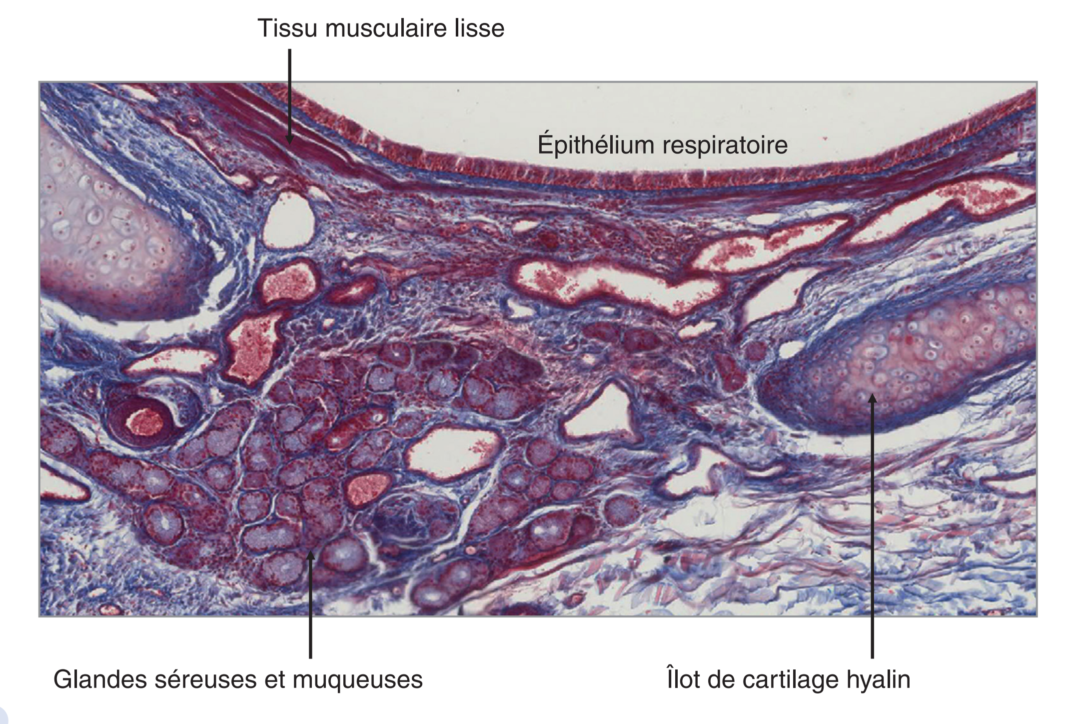



Figure 2.14

**Coupe histologique transversale de la paroi d'une bronche.**
*(Photographie de la coupe histologique par Sophie Brisset.)*

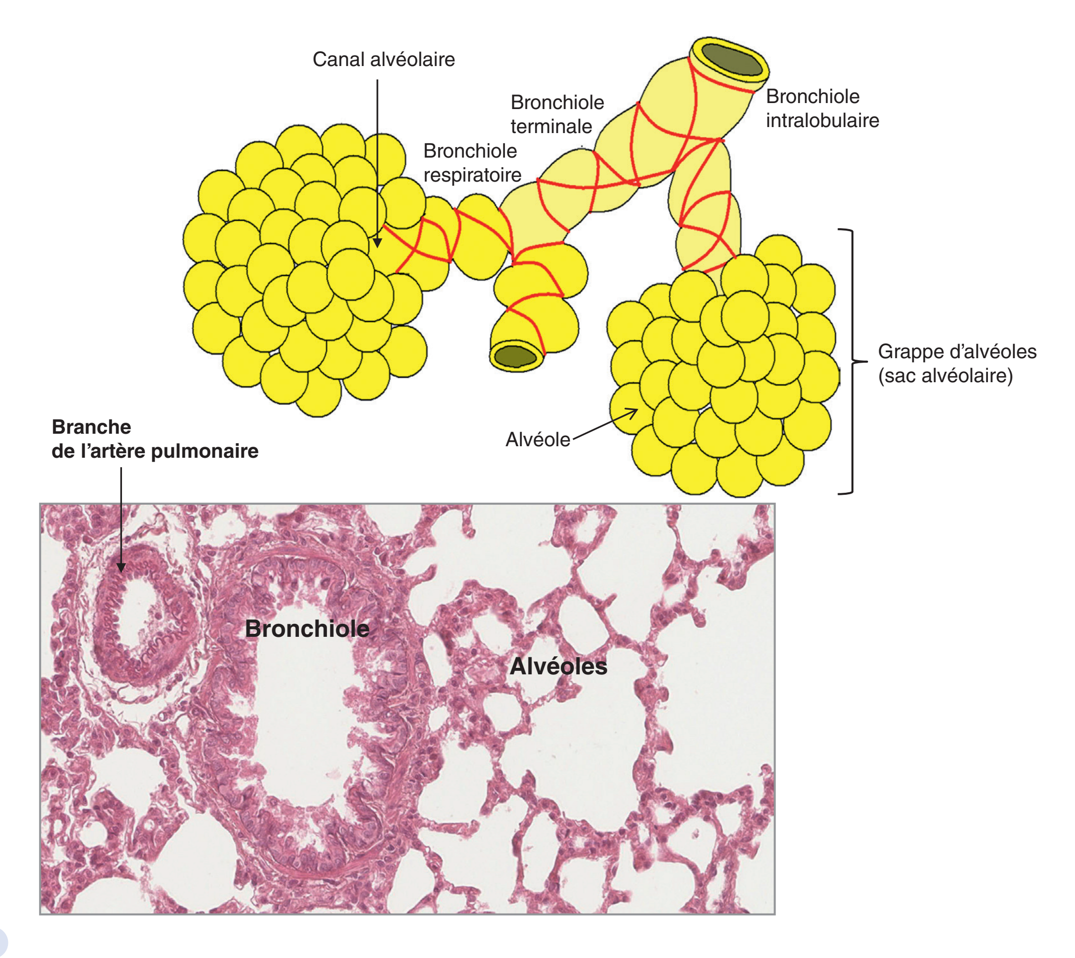



Figure 2.15

**Schéma de la bronchiole terminale et de la zone respiratoire et coupe histologique du parenchyme pulmonaire.**
La bronchiole se caractérise par une lumière à contours festonnés. Au niveau de la paroi, le muscle de Reissessen (tissu musculaire lisse) est bien visible et les glandes et le cartilage ont disparu. Une ramification de l'artère pulmonaire accompagne la bronchiole.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt et photographie de la coupe histologique par Sophie Brisset.)*

de Clara sont des cellules sécrétantes ; elles renferment des granules sécrétoires contenant des protéines aux propriétés tensioactives (analogues au surfactant) et d'autres protéines anti-inflammatoires.

## Bronchioles terminales

Ce sont les bronchioles de plus petit diamètre. L'épithélium est cubique simple avec des cellules ciliées et des cellules de Clara. Le muscle de Reissessen est remplacé par de simples fibres musculaires lisses.

La bronchiole terminale se divise en bronchioles respiratoires qui marquent le début du parenchyme respiratoire.

## Bronchiole respiratoire

Les bronchioles respiratoires constituent les prolongements directs des bronchioles terminales. Leur paroi s'amincit et, de place en place, cette paroi est interrompue par des sacs alvéolaires dont le nombre va croître.

# Alvéoles

Le canal alvéolaire se constitue lorsque la paroi bronchiolaire interrompue par les alvéoles laisse progressivement place aux alvéoles. Ce canal se termine en sacs alvéolaires, analogues à des grappes d'alvéoles (figures 2.1 et 2.15).

Les alvéoles sont le site des échanges gazeux. Chez l'Homme, les alvéoles pulmonaires ont un diamètre moyen de 250 µm. Environ 300 millions d'alvéoles offrent une surface extrêmement étendue au niveau de laquelle s'effectuent les échanges gazeux entre l'air et le sang. C'est pourquoi les alvéoles sont en contact étroit avec les capillaires sanguins. Les alvéoles sont accolées étroitement les unes aux autres et séparées par une cloison inter-alvéolaire (ou septum inter-alvéolaire) (figure 2.16). Cette cloison est constituée de deux couches de cellules épithéliales séparées par des capillaires sanguins et du tissu conjonctif. Cette cloison est par endroits percée de pores (dénommés pores de Kohn) permettant la communication entre les alvéoles.

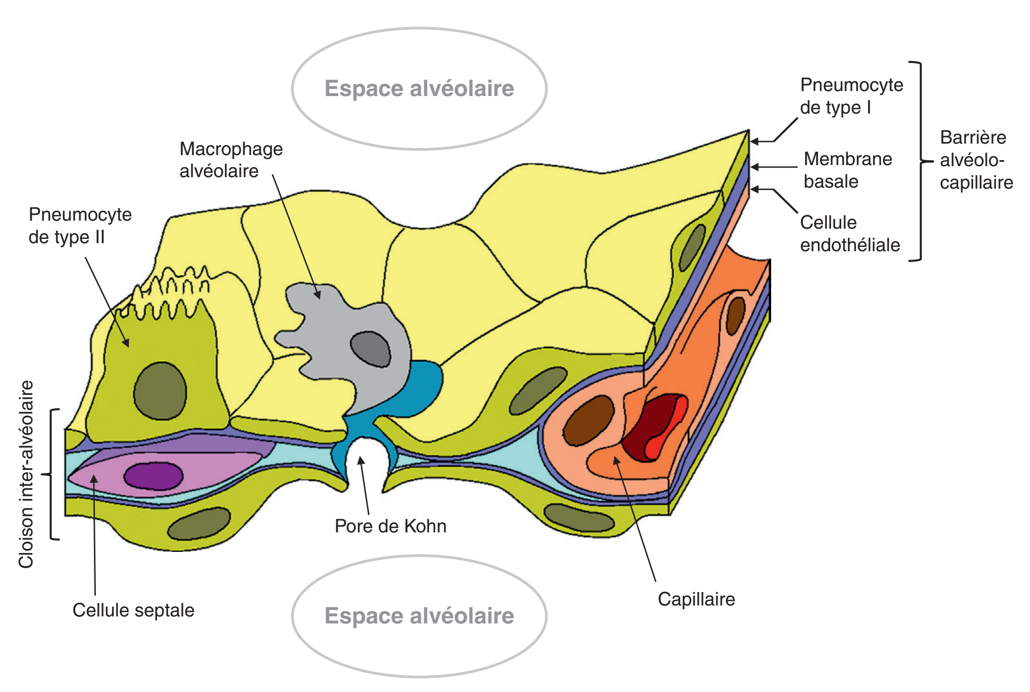



Figure 2.16

**Cloison inter-alvéolaire.**

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

Le tissu conjonctif comporte entre autres des cellules septales impliquées dans le remodelage alvéolaire. Ces cellules septales sont des fibrocytes modifiés qui élaborent des fibres et ont des propriétés contractiles.

La couche épithéliale continue des alvéoles pulmonaires est composée de deux variétés de cellules :

- les pneumocytes de type I sont des cellules pavimenteuses très aplaties, organisées en une seule assise ; ce sont les cellules épithéliales les plus nombreuses ; ces cellules participent à la constitution de la barrière alvéolo-capillaire ;
- les pneumocytes de type II sont des cellules cubiques, en relief, dispersées entre les pneumocytes de type I ; elles se présentent seules ou groupées par deux ou trois. Ce sont des cellules sécrétrices : leur cytoplasme contient des granules formés de plusieurs lamelles concentriques en microscopie électronique. Ces corps lamellaires excrétés donneront naissance au surfactant, un agent tensio-actif. Le pôle apical de ces cellules est doté de microvillosités courtes.

Le surfactant tapisse les alvéoles à la manière d'un film et réduit les forces de tension superficielle. Il évite le collapsus alvéolaire en fin d'expiration. Il joue également un rôle anti-œdème et anti-infectieux local. Sans la présence de ce surfactant, les alvéoles les plus petites se collaberaient. Le surfactant est essentiellement constitué de phospholipides (85 %) et de protéines spécifiques. Sa synthèse débute entre la 22e et la 24e semaine de gestation, très progressivement, et subit une brusque et franche accélération à partir de la 35e semaine suivant une courbe exponentielle jusqu'à la 40e semaine de gestation.

Des macrophages alvéolaires peuvent se trouver au sein de la cloison inter-alvéolaire ou à la périphérie de cette cloison (dans la lumière des alvéoles). Leur fonction est de phagocyter les micro-organismes ou les poussières qui atteignent les alvéoles. La plupart des micro-organismes inhalés sont piégés dans le tapis mucociliaire et éliminés par la toux. Si ces micro-organismes pénètrent profondément dans l'appareil respiratoire, ils sont phagocytés par les macrophages alvéolaires.

## Barrière alvéolo-capillaire

Les échanges gazeux sont réalisés à travers une barrière alvéolo-capillaire (barrière de diffusion, barrière air-sang) (figure 2.16). Afin d'assurer la diffusion maximale des gaz respiratoires (oxygène et dioxyde de carbone), cette barrière doit être la plus mince possible et être dépourvue d'éléments susceptibles de freiner ou d'empêcher la diffusion. Elle est constituée, de l'intérieur vers l'extérieur : du film de surfactant, du voile cytoplasmique des pneumocytes I, d'une membrane basale, du cytoplasme des cellules endothéliales. Les capillaires sanguins se trouvent dans la paroi séparant deux alvéoles et sont donc au contact de la surface d'échange gazeux sur presque toute leur circonférence. Cette surface

d'échange importante permet d'assurer un apport d'oxygène élevé adapté à un métabolisme basal élevé.

## Plèvre

Les poumons sont entourés par une séreuse, la plèvre, constituée de deux feuillets : le feuillet pariétal et le feuillet viscéral. Entre les deux feuillets, il existe une cavité pleurale tapissée par un film liquidien. Le feuillet pariétal est accolé à la cage thoracique, tandis que le feuillet viscéral est accolé au poumon. Chaque feuillet est composé d'un mésothélium (épithélium pavimenteux simple) accompagné par du tissu conjonctif contenant des fibres de collagène et des fibres élastiques. Cette structure pavimenteuse facilite le glissement du feuillet viscéral sur le feuillet pariétal, permettant d'accompagner les mouvements respiratoires. Une pression négative existe entre les deux feuillets, permettant l'adhérence des poumons à la paroi thoracique.

**Anomalies du développement**

### Troubles du développement alvéolaire chez le prématuré

**Maladie des membranes hyalines (détresse respiratoire néonatale)**
Cette maladie touche le nouveau-né prématuré et résulte d'une immaturité pulmonaire et d'un déficit en surfactant pulmonaire à l'origine d'un collapsus des unités respiratoires en fin d'expiration. Cette maladie se manifeste par un tableau de détresse respiratoire clinique, radiographique (microgranité diffus bilatéral réalisant un syndrome alvéolaire par collapsus) évoluant vers une hypoxie. Le traitement repose sur un mode de ventilation adéquat pour maintenir les échanges gazeux et améliorer l'oxygénation. L'administration de surfactant exogène en instillation intratrachéale ou intrabronchique est possible.

**Dysplasie bronchopulmonaire**
La dysplasie bronchopulmonaire représente une complication pulmonaire évolutive de la détresse respiratoire aiguë du nouveau-né prématuré. Bien que survenant rarement en raison des traitements dispensés aux prématurés (surfactant exogène, corticoïdes anténataux, méthodes de ventilation), la fréquence de cette pathologie est d'autant plus élevée que la prématurité est grande. La dysplasie bronchopulmonaire apparaît comme la séquelle finale d'agressions multiples, anté- ou postnatales, sur un poumon immature. Les facteurs d'agression respiratoire (exposition à l'oxygène, ventilation artificielle) sont paradoxalement les méthodes thérapeutiques nécessaires à la survie du nouveau-né prématuré. Il est observé histologiquement une diminution du nombre d'alvéoles. Cette hypoalvéolisation est caractérisée par des alvéoles en nombre réduit et anormalement larges, une diminution de la surface alvéolaire, des espaces inter-alvéolaires épais contenant des vaisseaux diminués en nombre et d'aspect dystrophique. Il peut aussi être observé une réaction inflammatoire avec fibrose interstitielle.



*L'essentiel à retenir*

- La fonction principale de l'appareil respiratoire est d'assurer les échanges gazeux entre le sang et l'air. Il existe des voies de conduction de l'air (les voies aériennes supérieures et l'arbre trachéobronchique) et des zones d'échanges gazeux (les alvéoles pulmonaires).
- Les fosses nasales ne sont pas seulement une voie de passage de l'air inspiré : l'air inspiré y est aussi humidifié, réchauffé et purifié.
- Le larynx relie le pharynx à la trachée : il permet le passage de l'air inspiré, mais c'est aussi l'organe de la phonation car il renferme les cordes vocales.
- La trachée s'étend du larynx aux bronches. Sa paroi est renforcée par la succession d'arceaux cartilagineux qui la maintiennent ouverte. Sa muqueuse ciliée purifie les voies respiratoires.
- Au fur et à mesure des subdivisions et de la diminution de leur diamètre, les bronches présentent de moins en moins de cartilage, de cellules ciliées et de cellules à mucus. Les bronchioles ne contiennent ni cartilage ni glandes. La paroi des bronchioles comporte des cellules de Clara. Le muscle lisse en forme d'anneau des bronches et des bronchioles permet le contrôle de leur diamètre.
- Le développement des voies aériennes profondes est un processus complexe qui commence pendant la vie intra-utérine et se poursuit après la naissance. Le développement alvéolaire est un phénomène essentiellement postnatal, associé à une multiplication importante du nombre d'alvéoles, un amincissement des parois inter-alvéolaires et une maturation du réseau microvasculaire.
- C'est au niveau des alvéoles pulmonaires que se font les échanges gazeux. La paroi alvéolaire, très

mince et étroitement reliée à un capillaire, permet une diffusion optimale des gaz respiratoires (oxygène et dioxyde de carbone).

- La surface alvéolaire est formée de pneumocytes de type I et de type II. Les échanges gazeux sont réalisés à travers une barrière alvéolo-capillaire composée de surfactant, du voile cytoplasmique des pneumocytes I, d'une membrane basale et du cytoplasme des cellules endothéliales.
- Le surfactant empêche les alvéoles de s'affaisser à l'expiration, qui restent donc toujours prêtes à accueillir l'air de l'inspiration suivante.

## ENTRAÎNEMENT 2 **QCM**

### QCM 1

Concernant les fosses nasales :

**A** Elles sont séparées par un septum nasal.
**B** La région respiratoire comporte un épithélium stratifié.
**C** La région respiratoire comporte un épithélium pseudo-stratifié.
**D** Elles se forment à partir des placodes olfactives.
**E** Elles comportent des glandes séreuses et muqueuses.

### QCM 2

Concernant le larynx :

**A** Les fausses cordes vocales sont tapissées par un épithélium cilié.
**B** Les vraies cordes vocales sont tapissées par un épithélium stratifié kératinisé.
**C** Les vraies cordes vocales sont tapissées par un épithélium stratifié non kératinisé.
**D** Il comporte du tissu musculaire strié squelettique.
**E** Son épithélium dérive de l'ectoblaste.

### QCM 3

Concernant l'arbre trachéobronchique :

**A** Il se forme dans le plancher de l'intestin pharyngien.
**B** Il se forme à partir de l'entoblaste.
**C** Il se forme par divisions dichotomiques.
**D** Son arborisation se poursuit après la naissance.
**E** Il a pour fonction de conduire l'air inspiré.

### QCM 4

Concernant la trachée :

**A** Elle est tapissée par un épithélium stratifié non kératinisé.
**B** Elle comporte une muqueuse vascularisée.
**C** Elle comporte des glandes muqueuses.
**D** Elle comporte des arceaux de cartilage fibreux.
**E** Elle comporte une séreuse.

### QCM 5

Concernant les modifications histologiques des bronches lobaires aux bronchioles terminales :

**A** L'épithélium stratifié comporte de moins en moins de couches.
**B** Les cellules ciliées sont de plus en plus nombreuses.
**C** Le muscle de Reissessen est présent sur tout le parcours.
**D** Le cartilage est de plus en plus abondant.
**E** L'artère et la veine bronchiques sont présentes sur tout le parcours.

### QCM 6

La cloison inter-alvéolaire comporte :

**A** Des capillaires continus.
**B** Des pneumocytes.
**C** Des cellules septales.
**D** Des adipocytes.
**E** Des cellules de Clara.

### QCM 7

Concernant les alvéoles :

**A** Elles sont tapissées par des cellules endothéliales.
**B** Elles sont recouvertes de surfactant.
**C** Elles sont recouvertes d'un film muqueux.
**D** Elles sont tapissées par des cellules ciliées.
**E** Elles communiquent entre elles par des pores.

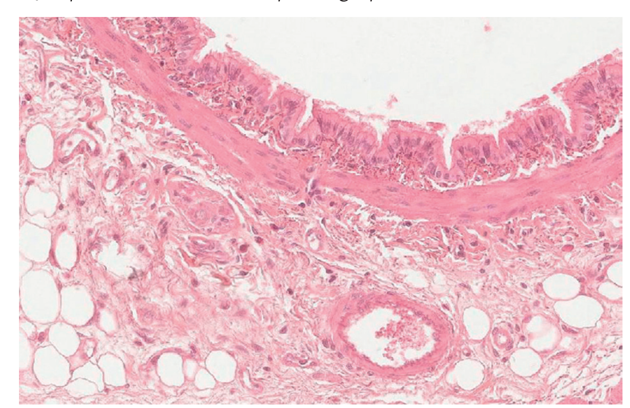
### QCM 8

Concernant le diverticule trachéal :

**A** Il se forme à partir de l'entoblaste.
**B** Il se forme à partir des arcs branchiaux.
**C** Il se forme à partir de l'ectoblaste.
**D** Il se divise en bronches souches droite et gauche.
**E** Il se forme à la 8e semaine du développement.

### QCM 9

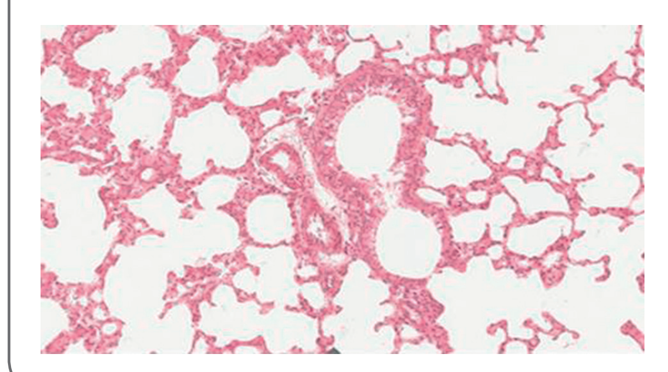
Que permet d'observer la photographie ci-dessous ?



**A** Un épithélium cilié.
**B** Un épithélium stratifié.
**C** Du tissu conjonctif.
**D** Du tissu musculaire lisse.
**E** Du tissu adipeux.

**QCM 10**

Que permet d'observer la photographie ci-dessous ?



**A** Des bronchioles.
**B** Des pneumocytes.
**C** Des alvéoles.
**D** Du tissu cartilagineux.
**E** Du tissu adipeux.

Chapitre 3

# Cœur et vaisseaux

PLAN DU CHAPITRE

Le cœur est le premier organe fonctionnel du fœtus. L'ébauche cardiaque apparaît au début de la 3e semaine du développement embryonnaire. Les premiers battements cardiaques débutent à la 3e semaine du développement embryonnaire. Cette ébauche cardiaque dérive du mésoblaste antérieur. Les cellules précardiaques se différencient en cellules cardiaques, ou cardiomyocytes. La différenciation est induite par les cellules de l'entoblaste. Les cellules du mésoblaste antérieur migrent vers la partie céphalique de l'embryon pour former la plaque cardiogénique (figure 3.1). Le cœur termine sa formation après le développement des artères coronaires à la 8e semaine du développement embryonnaire. L'architecture du cœur étant réalisée à la fin du 2e mois de vie intra-utérine, les anomalies du développement cardiaque sont des anomalies qui surviennent de façon précoce au cours du développement embryonnaire.

# Embryologie du cœur et des gros vaisseaux

## Tube cardiaque primitif

Deux régions appelées champs cardiaques vont être à l'origine de la formation du cœur :

- le premier champ cardiaque sera à l'origine de la formation du tube cardiaque primitif ;
- le second champ cardiaque sera à l'origine du mésocarde dorsal et de l'aire cardiaque antérieure.

La plaque cardiogénique a un aspect en fer à cheval avec deux parties asymétriques reliées par un pont antérieur (croissant cardiaque) (figure 3.2). Les deux parties du croissant cardiaque vont migrer dans la partie antérieure et fusionner pour former le tube cardiaque primitif (figure 3.2).

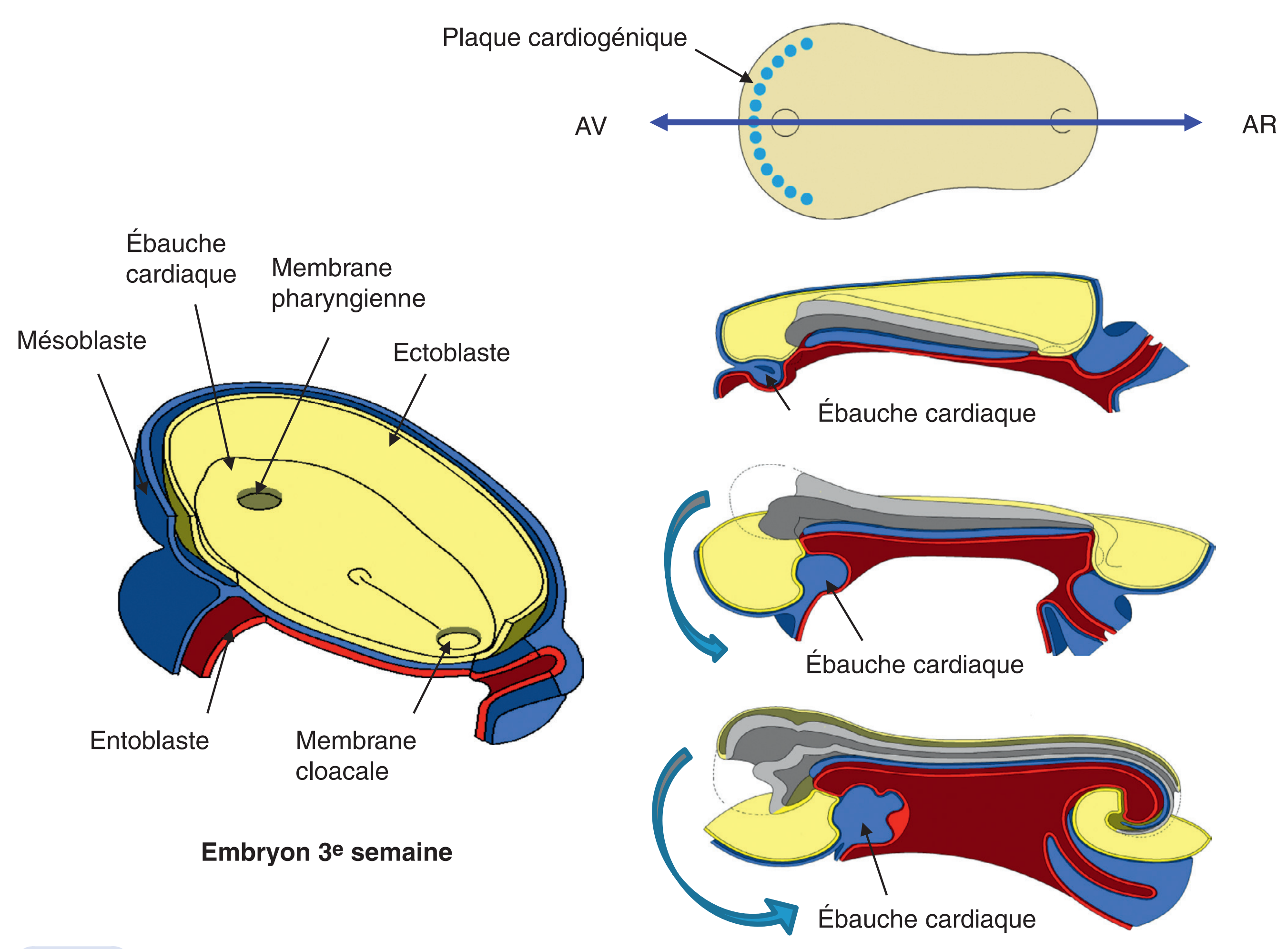



Figure 3.1

**Mise en place de l'ébauche cardiaque à partir du mésoblaste antérieur.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

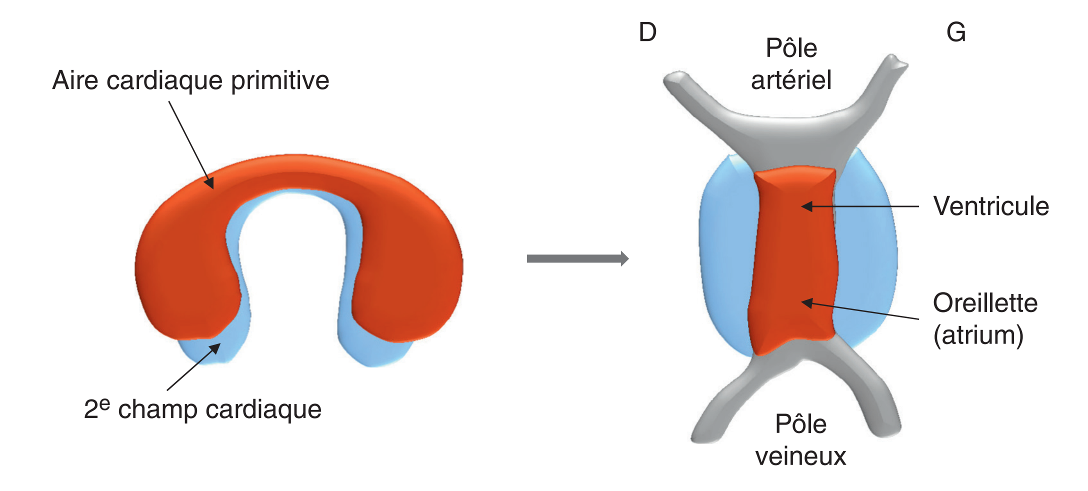



Figure 3.2

**Formation du croissant cardiaque et du tube cardiaque primitif.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

Une seconde population cellulaire se développe à la partie interne du croissant cardiaque (second champ cardiaque) et migre vers la ligne médiane à la partie dorsale du tube cardiaque primitif. La structure est organisée selon les axes antéro-postérieur, cranio-caudal et droite-gauche. Elle comporte ainsi deux segments, postérieur (oreillette primitive, ou atrium primitif) et antérieur (ventricule primitif). Au niveau de chaque segment, deux couches cellulaires interne et externe se différencient qui formeront respectivement l'endocarde et le myocarde. Entre ces deux couches cellulaires se trouve la matrice extracellulaire, ou gelée cardiaque (figure 3.3). Le second champ cardiaque migre vers les extrémités caudale et crâniale du tube cardiaque primitif.

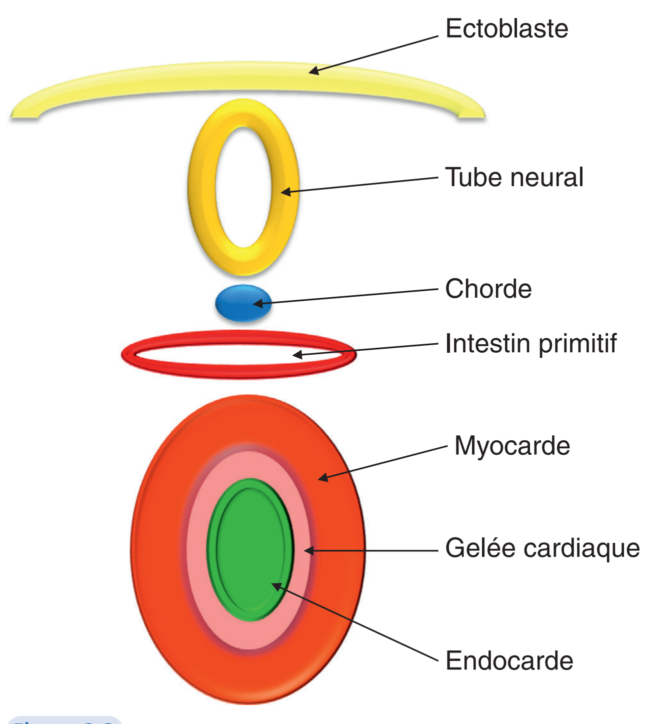



Figure 3.3

**Coupe transversale du tube cardiaque primitif à la 3e semaine du développement embryonnaire.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

## Boucle cardiaque

La formation de la boucle cardiaque est due à la transformation du tube cardiaque primitif rectiligne et symétrique en une structure asymétrique. La formation de la boucle cardiaque débute au 23e jour du développement embryonnaire. C'est la première manifestation visible de l'asymétrie droite-gauche au niveau de l'embryon. Le déterminisme droite-gauche est dû à l'expression de gènes de latéralité codant la droite et la gauche. Un certain nombre de gènes sont impliqués dans le déterminisme de l'axe droite-gauche de l'embryon (gène *Nodal*), dans le positionnement droite-gauche des tissus (gènes *Lefty1* et *Lefty2*, *Zic3* et *CFC1*) et dans l'asymétrie droite-gauche (gène *Pitx2*).

Le tube cardiaque primitif va subir des mouvements d'incurvation et de rotation, avec une incurvation à convexité droite (*D-loop*) et un déplacement vers la gauche de l'extrémité caudale (figure 3.4). Le tube droit rejoint à sa partie supérieure la courbure interne et forme à sa partie inférieure le septum interventriculaire primitif. Le futur ventricule droit est alors en position ventrale et droite et le futur ventricule gauche est en position dorsale et gauche.

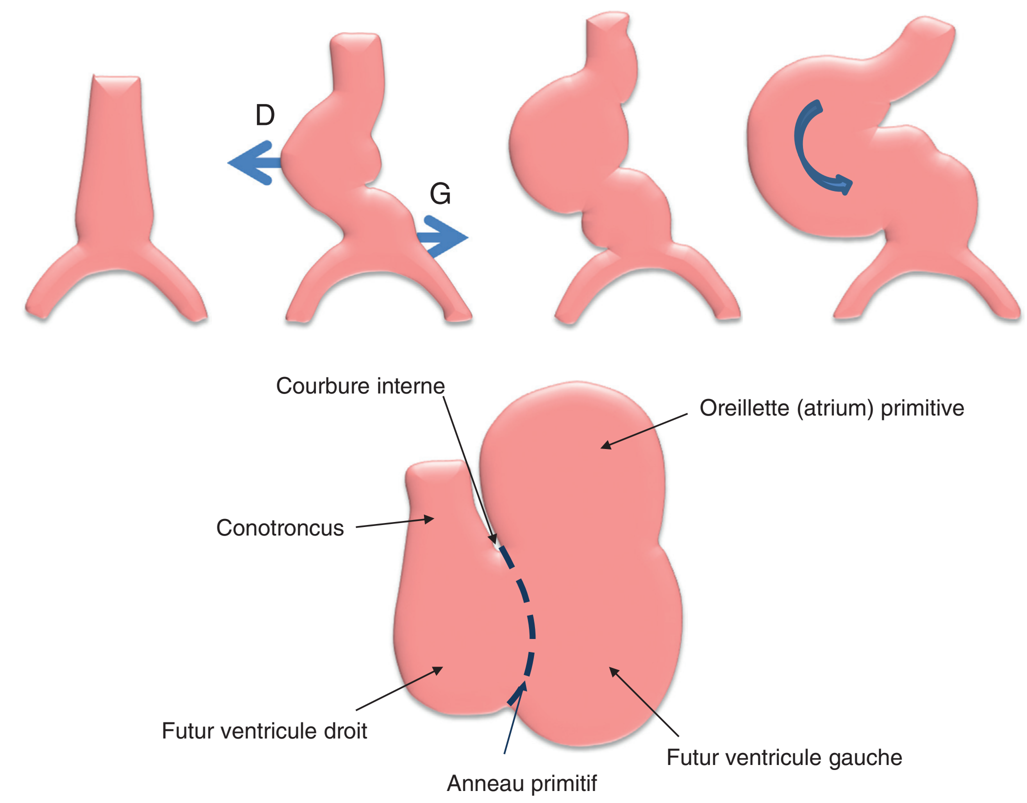



Figure 3.4

**Formation de la boucle cardiaque.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

Le tube cardiaque primitif est organisé selon un axe antéro-postérieur et un axe droite-gauche.

Après la formation de la boucle cardiaque, le cœur est composé :

- d'un segment d'admission, ou pôle veineux, comportant l'oreillette primitive relié au futur ventricule gauche par le canal atrio-ventriculaire ;
- d'un segment d'éjection, ou pôle artériel, comportant le futur ventricule droit et le conotroncus (figure 3.4).

Ces deux segments initialement distaux (pôle veineux caudal et pôle artériel crânial) sont rapprochés et séparés par la courbure interne cardiaque (figure 3.4).

L'anneau primitif est un repli myocardique en forme d'anneau séparant le futur ventricule gauche du futur ventricule droit.

À ce stade du développement cardiaque, quatre zones de transition sont décrites :

- le sinus veineux entre les veines systémiques et l'oreillette primitive ;
- l'anneau primitif entre les deux ébauches ventriculaires ;
- les bourgeons endocardiques du canal atrio-ventriculaire entre l'oreillette commune et le futur ventricule gauche ;
- les bourgeons endocardiques du conotroncus entre l'ébauche du ventricule droit et le conotroncus.

## Développement cardiaque

À partir de la boucle cardiaque, du 23e au 28e jour du développement, le développement des ventricules droit et gauche va débuter. Ce développement des ventricules va être associé au début de la septation cardiaque et à la mise en place de la circulation sanguine.

Au cours de la 4e semaine du développement embryonnaire, les arcs aortiques et les veines systémiques vont débuter leur développement.

Du 29e au 35e jour du développement, les ventricules vont continuer à se développer, en association avec la septation ventriculaire. Les valves atrio-ventriculaires vont se différencier. Le cloisonnement inter-atrio-ventriculaire va débuter. L'aorte et l'artère pulmonaire vont se séparer. Le processus d'absorption du conus sous-aortique va se réaliser.

Au cours des 6e et 7e semaines de développement embryonnaire va se dérouler la fin de la septation ventriculaire et la fin du développement des arcs aortiques. Les vaisseaux coronaires vont se former.

L'aire cardiaque antérieure est à l'origine de la formation de la partie postérieure du tube cardiaque primitif et a un rôle dans la formation du ventricule droit et du conotroncus.

Le mésocarde dorsal relie la partie postérieure du tube cardiaque primitif à la paroi postérieure du thorax et a un rôle dans la septation atriale (épine vestibulaire).

Les cellules des crêtes neurales migrent aux pôles artériel et veineux en passant par les arcs branchiaux et ont un rôle dans la morphogenèse cardiaque.

Les cellules épicardiques dérivent de l'organe proépicardique situé près du sinus veineux et sont à l'origine de l'épicarde et des cellules endothéliales des artères coronaires.

## Septation cardiaque

La septation cardiaque aboutit à la formation du cœur à quatre cavités (figure 3.5). La septation est due à une suite d'étapes qui se déroulent depuis la formation de la boucle cardiaque jusqu'à l'étape de convergence des septums. Elle se termine ainsi par la réunion et l'alignement des cinq septums pour former le cœur :

- inter-atrial primitif ;
- atrio-ventriculaire ;
- interventriculaire primitif ;
- conal ;
- aorto-pulmonaire.

Les bourgeons endocardiques et les cellules des crêtes neurales vont intervenir dans le processus de septation.

Dans un premier temps, le processus de convergence va entraîner l'alignement des cavités.

Ainsi, le conotroncus, le canal atrio-ventriculaire et le septum interventriculaire primitif seront alignés selon un même plan sagittal (figure 3.6). Les ventricules vont ensuite se développer.

La valve aortique située en arrière de l'origine du tronc pulmonaire va venir se placer entre la tricuspide et la mitrale.

La septation atriale va débuter à la 5e semaine du développement embryonnaire. À ce stade du développement, le septum inter-atrial primitif est au niveau du toit de l'oreillette primitive et l'épine vestibulaire est située à la partie postérieure de l'oreillette primitive (figure 3.7). La partie inférieure du septum inter-atrial est recouverte d'une capsule mésenchymateuse en continuité avec l'épine vestibulaire et avec le bourgeon antéro-supérieur du canal atrio-ventriculaire, délimitant le foramen inter-atrial primitif, ou *ostium primum* (figure 3.7).

Ces structures vont converger et fusionner (figure 3.7). La fermeture du foramen inter-atrial primitif, ou *ostium primum*, sera réalisée à la 7e semaine du développement embryonnaire.

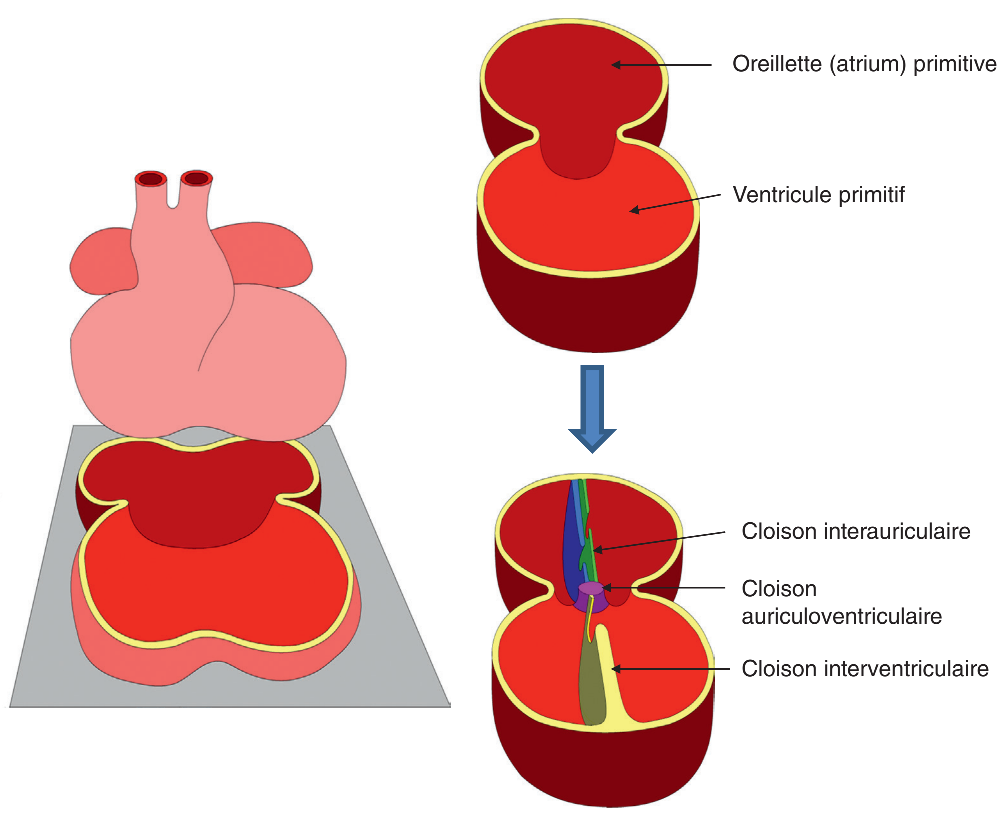



**Figure 3.5**

**Septation du cœur.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

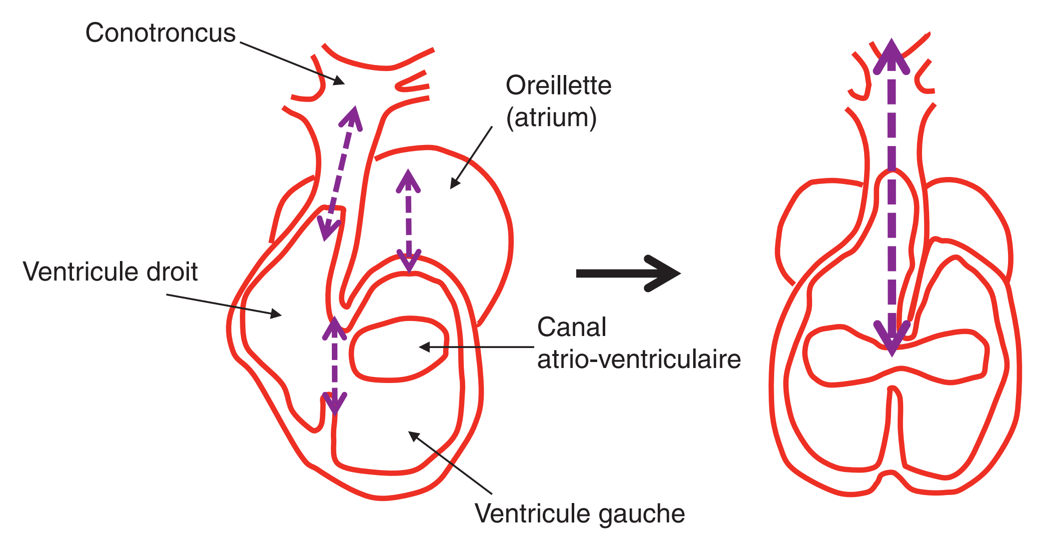



**Figure 3.6**

**Septation du cœur et convergence des septums.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

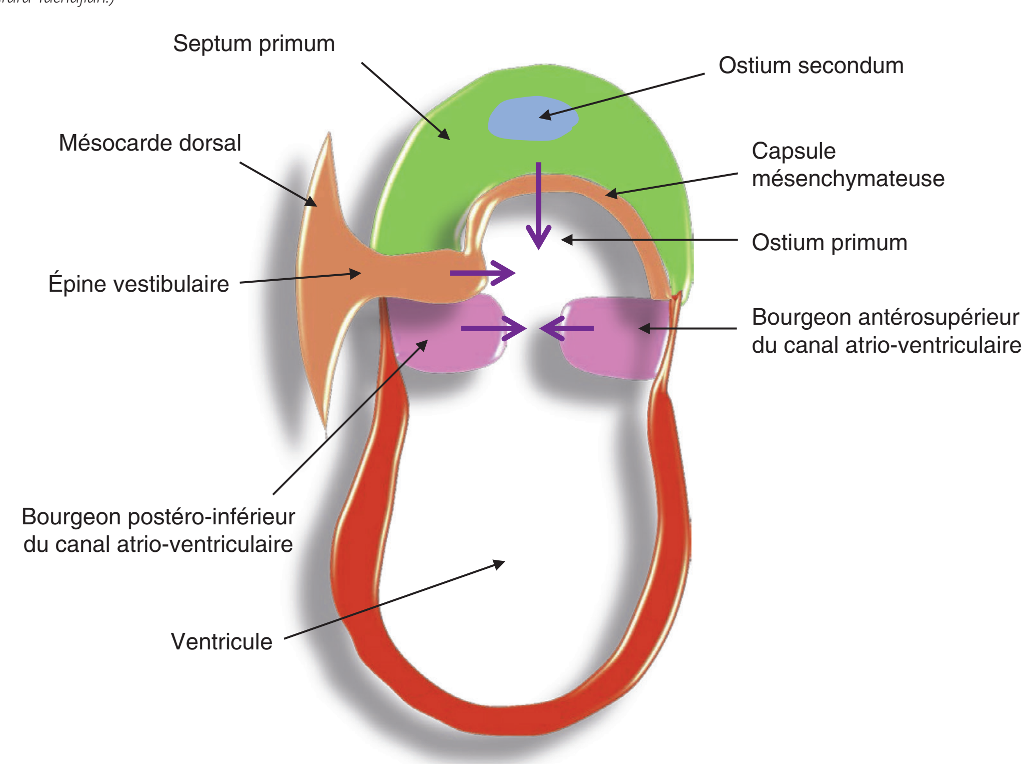



**Figure 3.7**

**Septation auriculaire.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

La septation ventriculaire est réalisée au niveau des ventricules (figure 3.8). Le développement des ventricules droit et gauche se fait à partir de deux lignées cellulaires différentes. Lors de l'étape de boucle cardiaque, la surface ventrale du tube cardiaque va donner la courbure externe et la surface dorsale va donner la courbure interne. La courbure externe est le site de croissance active des ventricules.

## Bourgeons endocardiques

Les bourgeons endocardiques ont un triple rôle :

- diviser le segment d'admission en gauche et droit ;
- former les feuillets valvulaires (valves cardiaques) ;
- induire la muscularisation qui conduira à la septation du conotroncus et du canal atrio-ventriculaire.

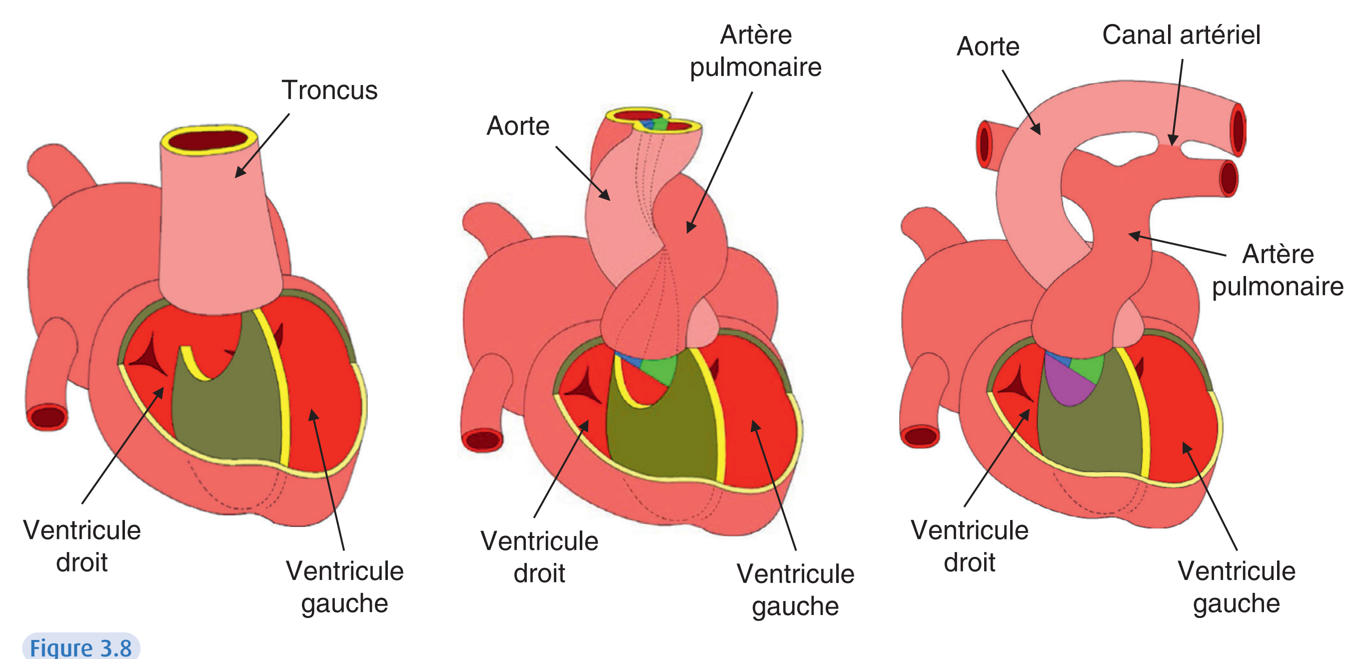



Figure 3.8

**Septation ventriculaire et développement des gros vaisseaux.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

Le tube cardiaque comporte deux populations cellulaires endocardiques et myocardiques séparées par la gelée cardiaque„ ou matrice extracellulaire. Au stade de la boucle cardiaque, la gelée cardiaque disparaît sauf au niveau de deux segments de transition : le canal atrio-ventriculaire et les voies d'éjection. Elle sera à l'origine des bourgeons endocardiques.

## Formation des valves cardiaques

### *Formation des valves atrio-ventriculaires : tricuspide et mitrale*

#### *Valve tricuspide*

L'établissement de la connexion entre l'oreillette (ou atrium) droite et le ventricule droit va être à l'origine du développement de la valve tricuspide lié au processus de septation. La formation de l'entonnoir tricuspidien est due à une structure musculaire développée à partir de l'expansion postéro-inférieure de l'anneau primitif au 35e jour du développement embryonnaire.

#### *Valve mitrale*

La septation du canal atrio-ventriculaire et de la voie d'éjection permet de connecter l'aorte au ventricule gauche.

### *Formation des valves sigmoïdes : aortique et pulmonaire*

La valve aortique et la valve pulmonaire se développent à partir de la partie distale des bourgeons endocardiques du conotroncus. Elles se développent lors de la séparation en deux de l'orifice commun lors de la septation de la voie d'éjection.

## Développement des voies de conduction

Le nœud sinusal est formé à partir du sinus veineux. Il est identifiable au 35e jour du développement embryonnaire à la jonction de l'orifice de la veine cave supérieure et de la paroi de l'oreillette droite.

Le nœud atrio-ventriculaire est formé à partir du sinus veineux, de l'anneau primitif et des cellules des crêtes neurales. Il est identifiable au début de la septation (5e semaine du développement embryonnaire) au-dessus du tissu fibreux séparant les oreillettes et les ventricules.

Ces deux structures nodales sont fonctionnelles dès la 3e semaine du développement embryonnaire.

Le développement du faisceau atrio-ventriculaire (de His) est étroitement lié au processus de septation ventriculaire et se développe à partir de l'anneau primitif.

Les cellules des fibres du réseau de Purkinje dérivent du myocarde primitif.

## Développement des vaisseaux coronaires

Le développement des vaisseaux coronaires est la dernière étape de la formation du cœur. Les vaisseaux coronaires se développent à la surface du cœur. À partir du 35e jour du développement embryonnaire, une vasculogenèse entraîne la formation d'îlots sanguins dérivés de l'épicarde. Les vaisseaux coronaires définitifs apparaissent d'abord dans l'épicarde du sillon atrio-ventriculaire et s'étendent ensuite vers l'apex et vers l'origine des gros vaisseaux.

# Développement des gros vaisseaux

L'aorte, les vaisseaux du cou et les artères pulmonaires dérivent du système initialement pair et symétrique des six arcs aortiques (figure 3.9). Les arcs aortiques correspondent aux artères des arcs branchiaux. Les arcs aortiques proviennent du sac aortique et se terminent dans les aortes dorsales. La disposition de ces arcs aortiques va se modifier et certains arcs aortiques vont régresser. À la fin de la 3e semaine du développement embryonnaire, il existe deux aortes dorsales et deux aortes ventrales. Les aortes vont rapidement fusionner au niveau de la ligne médiane.

Les cellules des crêtes neurales migrent dans les arcs aortiques jusqu'au conotroncus. Les cellules des crêtes neurales ont un rôle important dans le développement du cœur. Ainsi, une anomalie de la migration des cellules des crêtes neurales pourra être associée à une anomalie du développement des gros vaisseaux.

- Le 1er arc aortique involue et sera à l'origine de la formation de l'artère maxillaire interne.
- Le 2e arc aortique involue et sera à l'origine de la formation des artères de l'os hyoïde et de l'étrier.
- Le 3e arc aortique formera les carotides primitives et la portion proximale des carotides internes.
- Le 4e arc aortique formera à droite la partie proximale de l'artère subclavière droite et à gauche la crosse aortique.
- Le 5e arc aortique involue.
- Le 6e arc aortique formera la portion proximale des artères pulmonaires et le canal artériel.

**Anomalies du développement**

### Tétralogie de Fallot

La tétralogie de Fallot est une malformation cardiaque congénitale caractérisée par une communication interventriculaire, une obstruction de la voie de sortie du ventricule droit, une racine aortique « à cheval » sur le septum interventriculaire et une hypertrophie ventriculaire droite (figure 3.10). Cette malformation cardiaque peut être associée à une microdélétion de la région chromosomique 22q11.2 (figure 3.10).

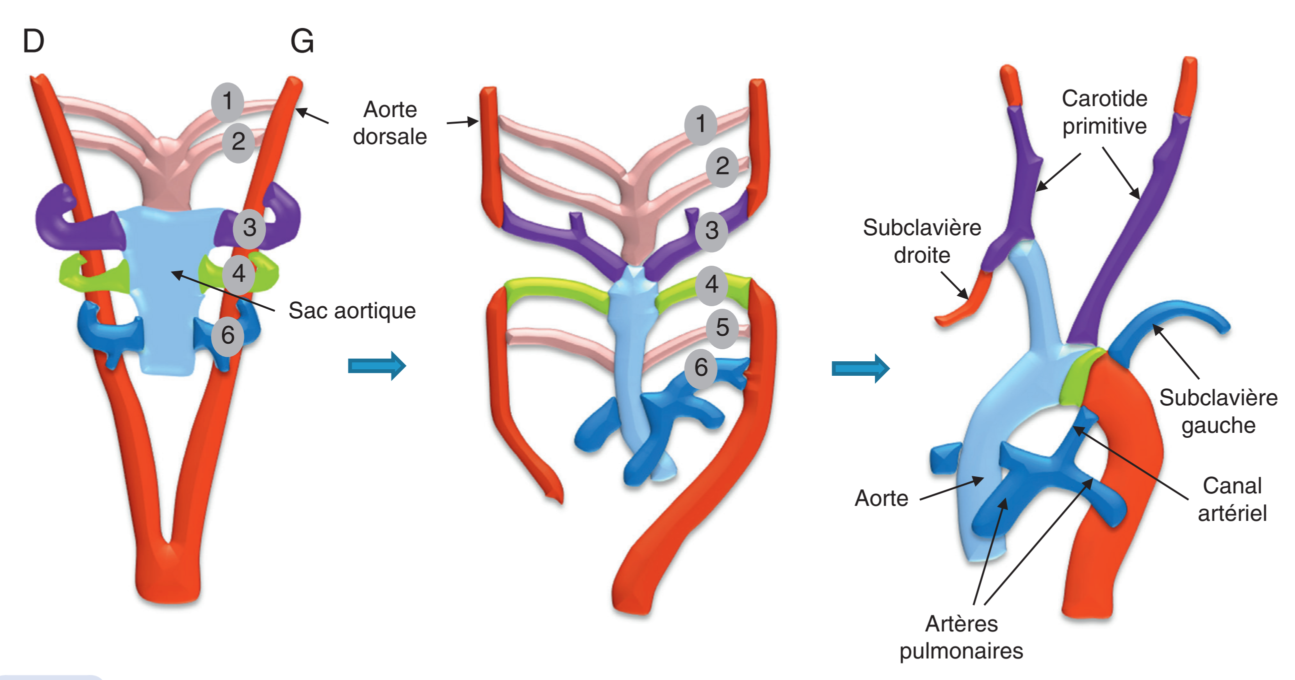
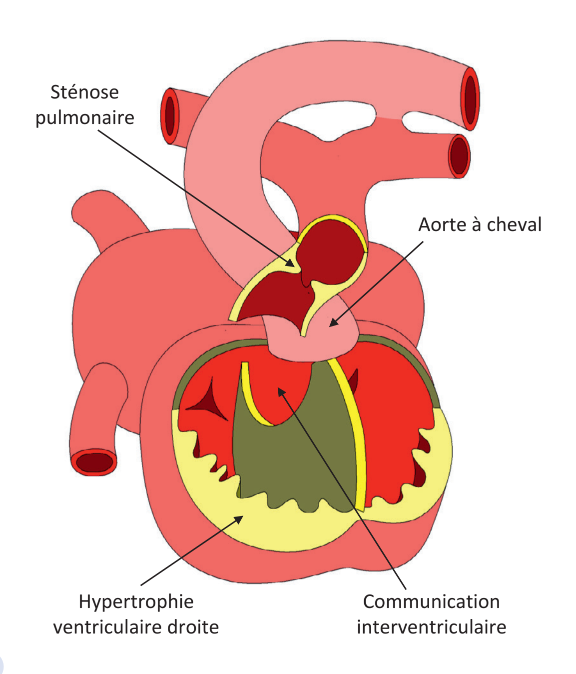



**Figure 3.9**

**Développement des arcs aortiques.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*



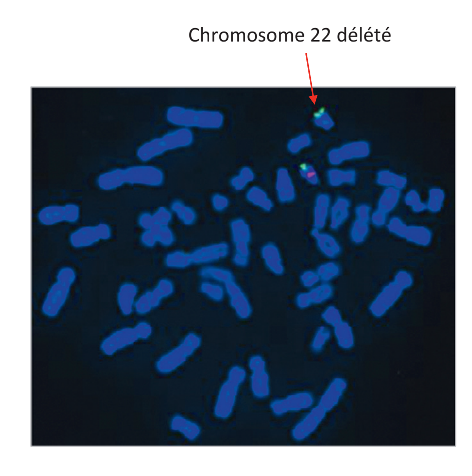




Figure 3.10

**Tétralogie de Fallot et microdélétion chromosomique 22q11.2.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt et Gérard Tachdjian.)*

# Histologie du cœur

Le cœur est une pompe musculaire qui permet au sang de s'écouler à travers le système des vaisseaux. Il comprend quatre cavités : deux oreillettes (ou atriums) qui reçoivent le sang des circulations veineuses systémiques et pulmonaires, deux ventricules qui pompent le sang vers les circulations artérielles systémique et pulmonaire.

Sa fonction se traduit par l'existence d'un tissu musculaire particulièrement adapté, excitable et contractile, par la présence d'un tissu cardionecteur et d'un squelette fibreux non conducteur. Le cœur possède un système perfectionné de valves permettant d'orienter le sens du flux sanguin et d'empêcher ses reflux. Il possède sa propre circulation coronarienne.

## Les trois tuniques de la paroi du cœur

Les trois tuniques de la paroi du cœur sont, de l'intérieur vers l'extérieur : l'endocarde, le myocarde et le péricarde (figure 3.11). Leurs structures rappellent la structure des parois des artères (cf. *infra*). Ainsi, l'endocarde est en continuité avec l'intima des artères, le myocarde correspond à la média et le péricarde à l'adventice.

### Endocarde

L'endocarde est en continuité avec l'intima des vaisseaux sanguins qui aboutissent au cœur. Il constitue un revêtement parfaitement lisse qui diminue la friction du sang contre les parois cardiaques. Il tapisse les cavités du cœur et les valves et il entoure l'axe conjonctif des cordages tendineux. L'endocarde a une épaisseur variable selon la région étudiée : il est plus épais dans les oreillettes que dans les ventricules.

Il est formé d'un endothélium et d'une couche sous-endothéliale (figures 3.12 et 3.13). La couche sous-endothéliale est épaisse, riche en fibres de collagène et en fibres élastiques.

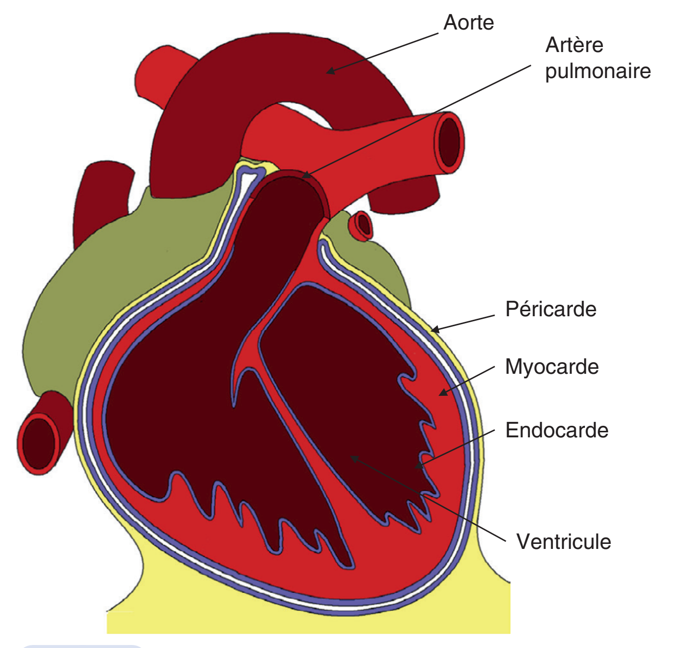



Figure 3.11

**Les trois tuniques de la paroi du cœur : l'endocarde, le myocarde et le péricarde.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

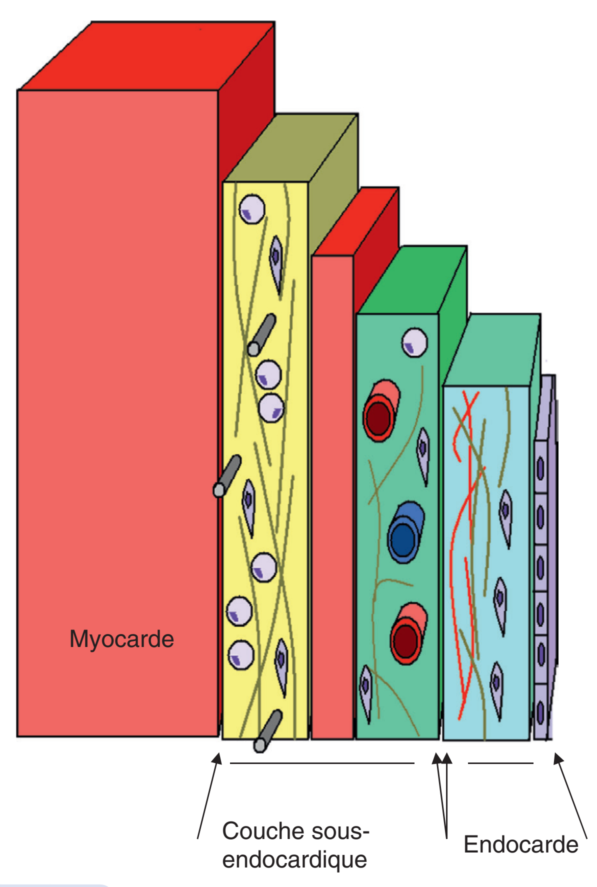



Figure 3.12

**L'endocarde.**

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

Une couche profonde sous-endocardique sépare l'endocarde du myocarde au niveau de la paroi des cavités cardiaques. C'est une couche de tissu conjonctif lâche qui contient des fibroblastes, des fibres de collagène et des fibres élastiques, des mastocytes et des adipocytes et des vaisseaux appartenant au système coronaire. Les cellules cardionectrices (faisceau atrio-ventriculaire de His et ses branches) se localisent dans cette couche de part et d'autre du septum interventriculaire.

## Myocarde

Le myocarde est en continuité avec la média des artères. Il forme une couche très épaisse dans les ventricules et plus mince dans les oreillettes (figure 3.14). Il comprend des cellules myocardiques, ou cardiomyocytes, capables de se contracter, des cellules cardionectrices responsables de la conduction et des cellules à fonction endocrine. Toutes ces cellules sont entourées par un réseau de tissu conjonctif non conducteur, l'endomysium, riche en vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Les cardiomyocytes sont des cellules excitables et capables d'une contraction rythmique autonome. Elles forment la majorité des cellules du myocarde et sont à l'origine de trabécules charnues et de muscles papillaires au niveau des ventricules. Ces muscles papillaires pénètrent dans la cavité ventriculaire et sont en relation directe avec les cordages tendineux et

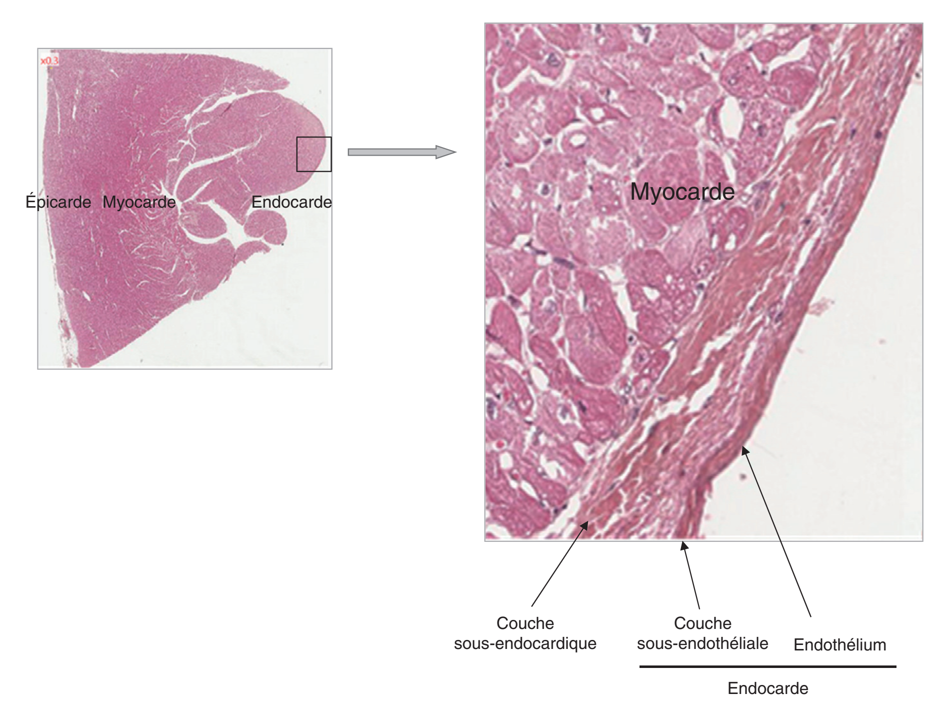



Figure 3.13

**Coupe histologique transversale de cœur au niveau du myocarde et de l'endocarde.**

*(Photographie de la coupe histologique par Anne-Marie Courtot.)*

indirecte avec les valves cardiaques (figure 3.14, cf. *infra* « Valves cardiaques, cordage tendineux et muscles papillaires »).

Les cardiomyocytes ont une forme cylindrique bifurquée. Ils sont associés les uns aux autres par des stries scalariformes formant un réseau tridimensionnel de travées musculaires anastomosées à orientation spiralée (figures 3.15 à 3.17). Les stries scalariformes sont des jonctions complexes formées d'une portion transversale comprenant des jonctions de type macula et fascia adherens, responsables de la cohésion entre les cellules, et d'une portion latérale formée de nexus (jonctions communicantes) à l'origine du couplage ionique entre les cardiomyocytes et responsables de leur fonction syncytiale (figure 3.18).

Les cardiomyocytes possèdent un ou deux noyaux en position centrale. L'appareil contractile est analogue à celui des cellules striées squelettiques (figure 3.19) ; cependant, le sarcolemme est plus fin et le système canaliculaire est moins

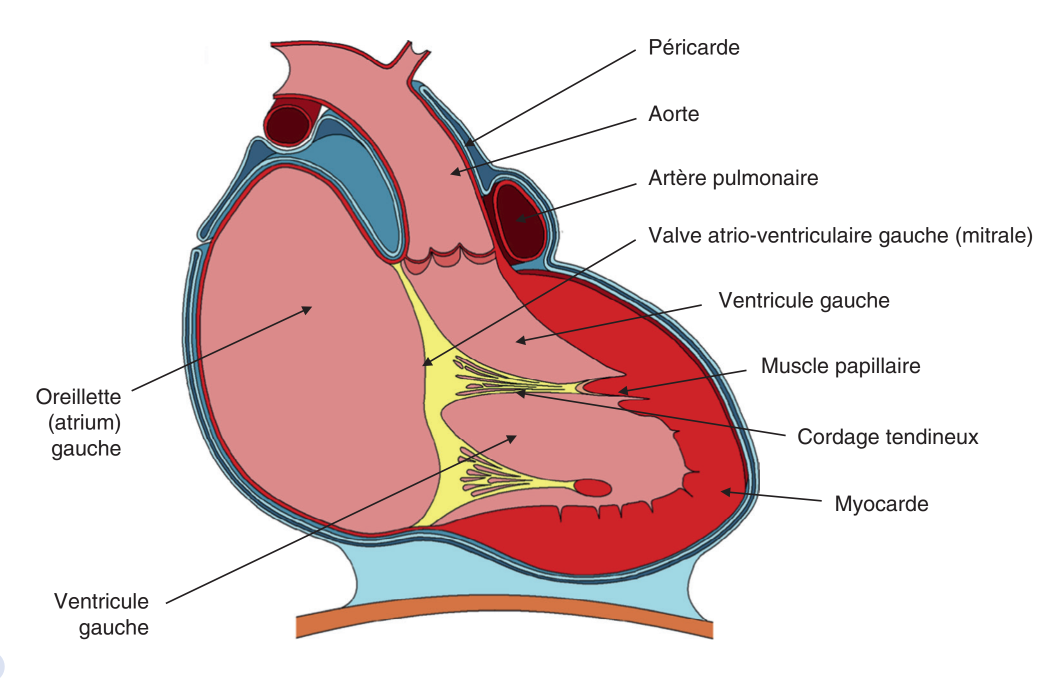



**Figure 3.14**

**Coupe du cœur au niveau des oreillette et ventricule gauches.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

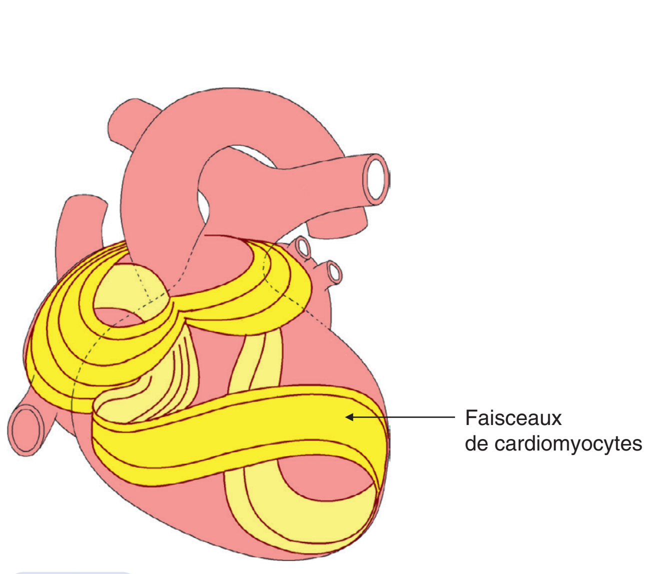



**Figure 3.15**

**Orientation spiralée des faisceaux de cardiomyocytes.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

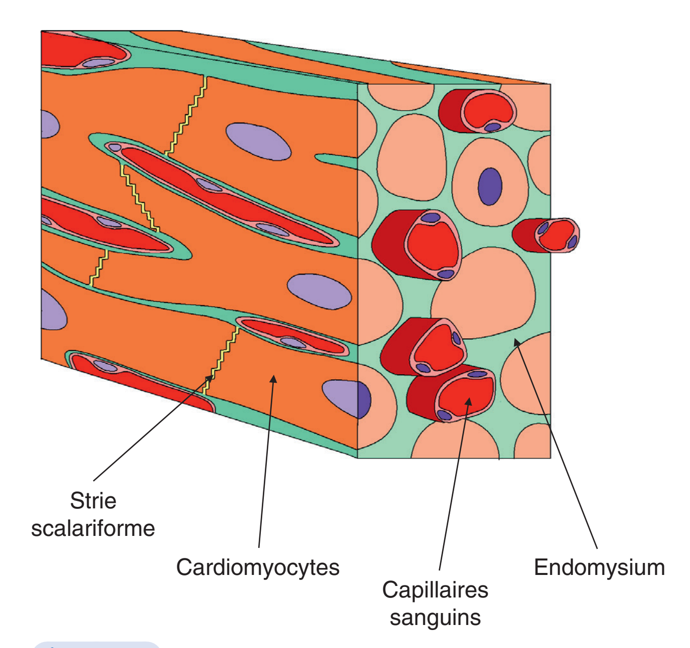



**Figure 3.16**

**Myocarde et cardiomyocytes.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

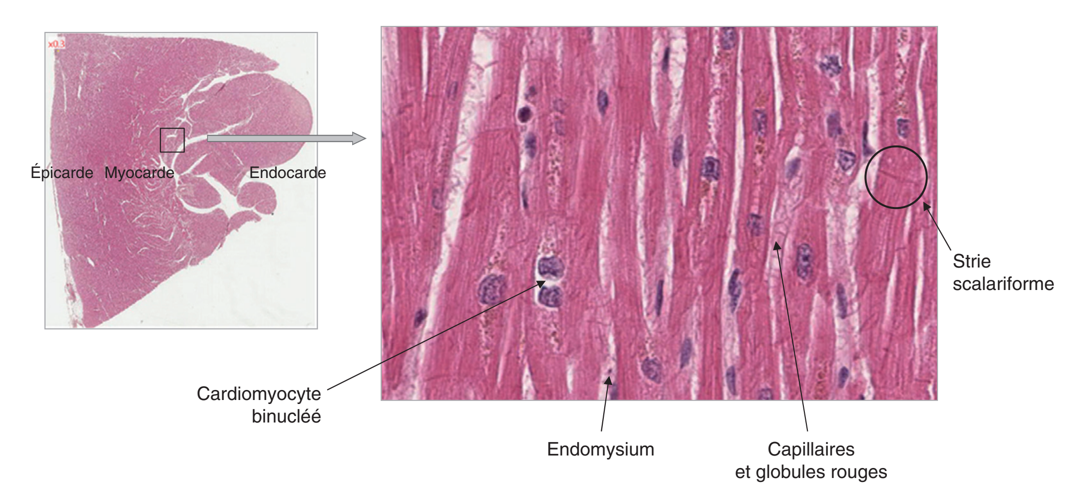



**Figure 3.17**

**Coupe histologique transversale au niveau du myocarde.**
*(Photographie de la coupe histologique par Anne-Marie Courtot.)*

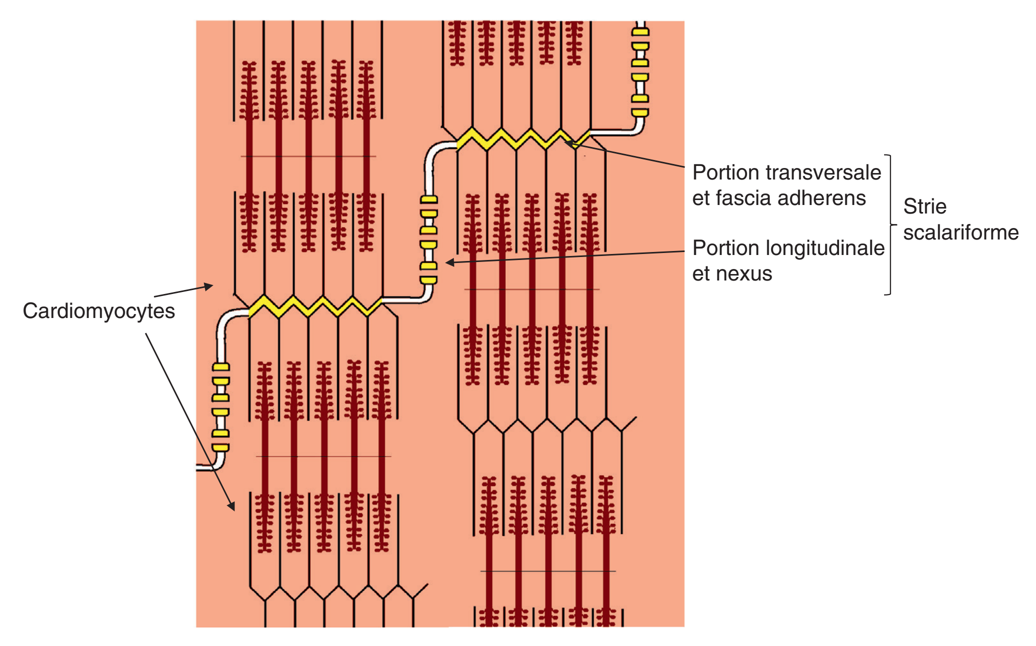



**Figure 3.18**

**Stries scalariformes des cardiomyocytes.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

important. Le réticulum sarcoplasmique se termine par des citernes présentes d'un côté ou de l'autre des tubules T qui sont situés au niveau des stries Z. L'ensemble formé d'un tubule T et d'une citerne terminale correspond à une diade (figure 3.20). Il existe une diade par sarcomère.

Les cardiomyocytes s'insèrent par leurs extrémités sur l'anneau fibreux du cœur, permettant des contractions atriales et ventriculaires indépendantes (cf. *infra* « Squelette fibreux du cœur »).

Au cours des périodes embryonnaire et fœtale, les cellules cardiaques se divisent activement. Cette hyperplasie cellulaire se poursuit après la naissance pendant la période postnatale jusqu'à la puberté. Mais cette activité se réduit au cours du temps et ne concerne qu'un nombre réduit de cellules cardiaques à l'âge adulte. Elle fait alors place à l'hypertrophie cellulaire qui est prédominante chez l'adulte. Ainsi, les cardiomyocytes, qui ont longtemps été considérés comme des cellules postmitotiques chez l'adulte, gardent une faible capacité de multiplication. Cependant, ils ont la capacité de dupliquer leur ADN sans se diviser. Cette particularité explique la présence d'un nombre important de cardiomyocytes

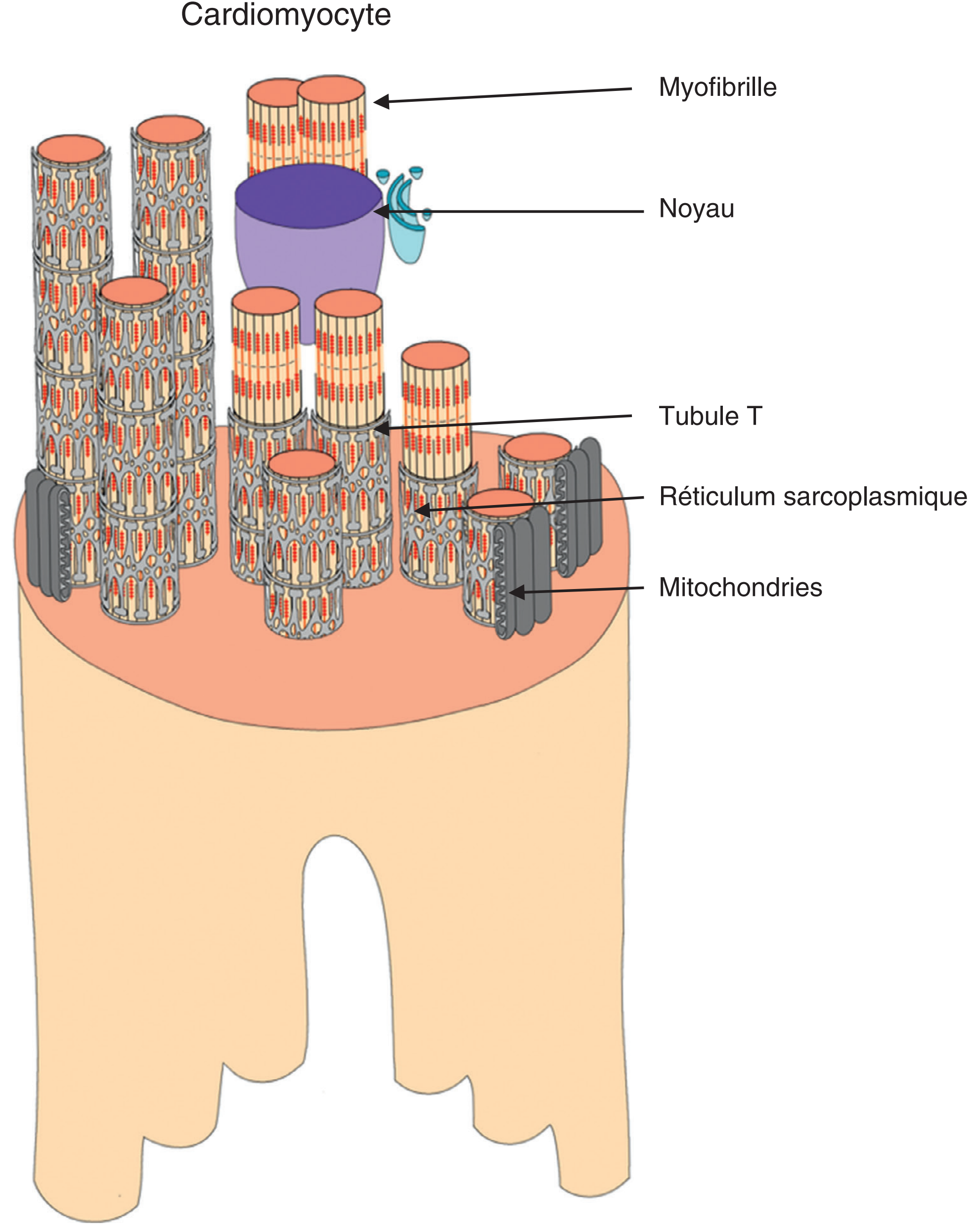



Figure 3.19
**Cardiomyocyte et système contractile.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

binucléés. D'autre part, il existe dans le cœur, en nombre très limité et dans la région subépicardique, une niche cardiogène qui contient des cellules souches et des cellules stromales, les télocytes.

Les cellules cardionectrices sont des cellules myocardiques modifiées dont la fonction cardionectrice prédomine. Leur localisation est précise dans le cœur. Elles forment un système original coordonnant les contractions des cellules myocardiques (cf. *infra* « Système conducteur du cœur »).

Les cellules myoendocrines sont des cellules musculaires localisées au niveau de l'oreillette et caractérisées par la présence de granulations particulières. Ces cellules myoendocrines sécrètent l'hormone natriurétique auriculaire (ou FNA, Facteur Natriurétique Atrial) lorsque les cellules atriales sont anormalement étirées. Cette hormone joue un rôle important dans la régulation du volume sanguin. Elle augmente l'excrétion d'eau, de sodium et de potassium par le tube contourné distal du rein (cf. chapitre 4). Elle diminue la pression sanguine en inhibant la

sécrétion de rénine par les reins et d'aldostérone par les surrénales.

La trame conjonctive du myocarde prend naissance au niveau du péricarde et forme de fines cloisons fibroélastiques (endomysium). Ces cloisons sont riches en éléments vasculaires appartenant à la circulation coronarienne (figures 3.16 et 3.17), en éléments lymphatiques et en éléments nerveux. Chaque cardiomyocyte est entouré par du tissu conjonctif.

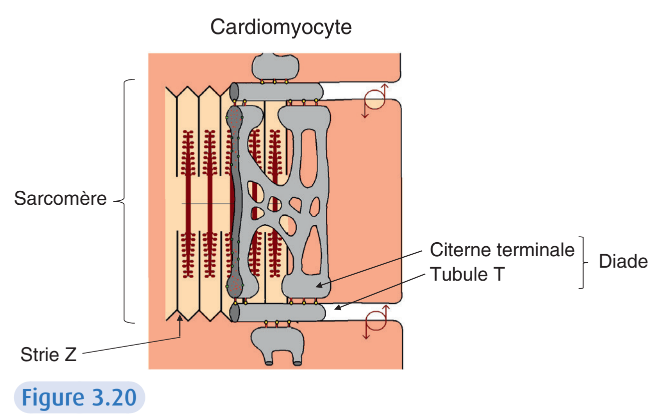



Figure 3.20

**Cardiomyocyte : système canaliculaire et diade.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

Il existe un squelette fibreux du cœur composé d'un tissu conjonctif dense sur lequel s'insèrent les extrémités des fibres musculaires (cf. *infra* « Squelette fibreux du cœur »).

## Péricarde

Le cœur est enveloppé dans le péricarde, qui comprend deux parois : le péricarde fibreux, situé à l'extérieur, et le péricarde séreux à l'intérieur (figure 3.21).

Le péricarde fibreux amarre le cœur au diaphragme et aux gros vaisseaux. Il est composé d'un tissu conjonctif dense.

Le péricarde séreux est formé de deux lames, la lame pariétale et la lame viscérale.

La lame pariétale, tapissant la paroi interne du péricarde fibreux, est composée de fibres de collagène et de fibres élastiques et est recouverte par une couche de cellules mésothéliales. La couche mésothéliale de la lame pariétale se réfléchit à la surface du cœur au niveau des gros vaisseaux pour former la lame viscérale, ou épicarde. Ainsi, l'épicarde est composé d'un mésothélium en continuité avec celui de la lame pariétale et d'une couche sous-mésothéliale.

L'épicarde est séparé du myocarde par la couche sous-épicardique, formé d'un tissu conjonctif lâche. La couche sous-épicardique contient des fibres nerveuses et des

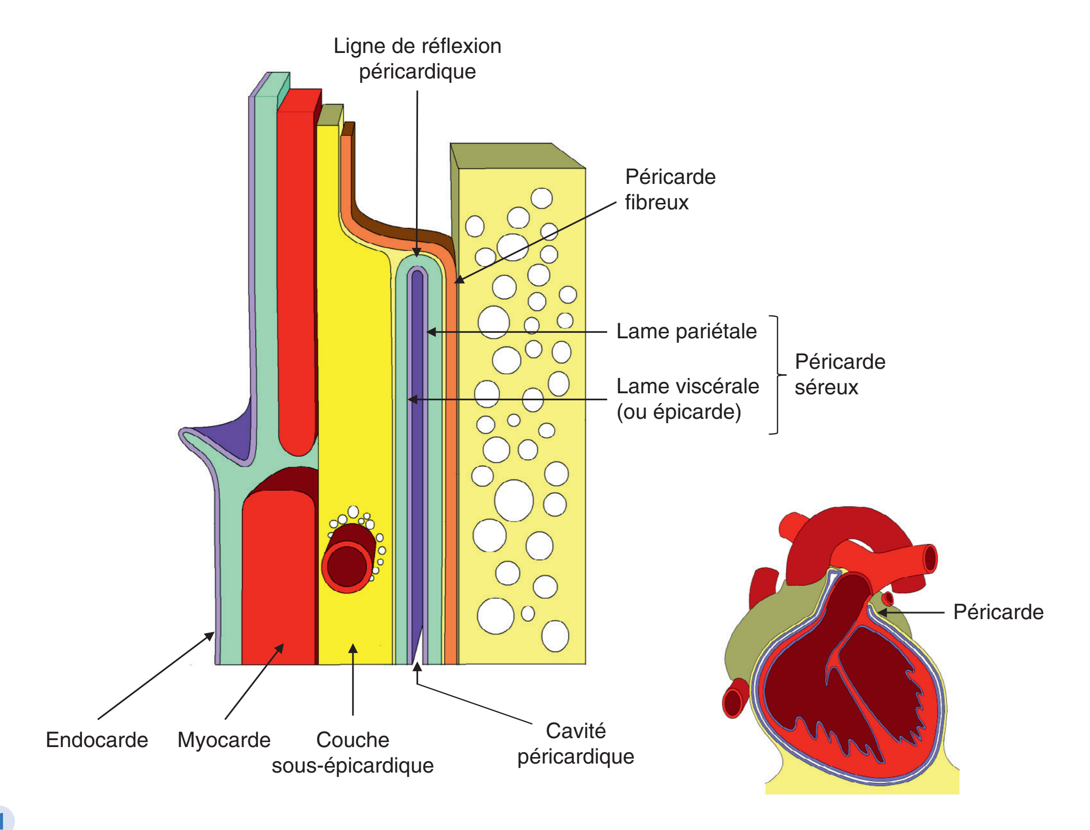



Figure 3.21

**Le péricarde.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

cellules adipeuses (figure 3.22). Ces cellules adipeuses forment un tissu graisseux actif (sécrétion d'adipocytokines) qui entoure les vaisseaux coronaires, créant ainsi un microenvironnement propice à des interactions locales qui peuvent être la source de pathologies coronariennes.

Entre les deux lames, la cavité du péricarde est remplie d'un liquide, le liquide péricardique, qui lubrifie les lames et facilite le mouvement en atténuant les frottements lors des mouvements du cœur.

**Pathologie**

### Péricardite

La péricardite est une inflammation du péricarde. Lorsque les feuillets sont altérés, il se crée des frictions entre eux (frottement péricardique). Cette inflammation peut provoquer l'apparition d'un épanchement dans la cavité péricardique aboutissant à la compression du cœur.

## Squelette fibreux du cœur

Le squelette fibreux du cœur est un tissu conjonctif fibroélastique très résistant qui sépare anatomiquement les oreillettes et les ventricules. C'est un tissu sur lequel se fixent les extrémités libres des cardiomyocytes. Il constitue également un isolant électrique, interdisant à la dépolarisation atriale de se propager aux ventricules en dehors des voies de conduction normales. Il comprend :

- quatre anneaux de tissu fibreux qui soutiennent le pourtour des valves et les points d'émergence des gros vaisseaux. Ce sont les anneaux tricuspide, mitral, aortique et pulmonaire. Ces quatre anneaux fixent la base de chaque valvule (une valve étant formée de plusieurs valvules);
- les trigones fibreux, qui sont deux lames de tissu conjonctif dense fibro-chondroïdien qui soudent ces anneaux :
  - le trigone droit est situé entre les valves tricuspide et pulmonaire;
  - le trigone gauche est situé entre les valves mitrale et aortique;
- le septum interventriculaire qui correspond à la partie haute fibreuse de la cloison entre les ventricules droit et gauche et qui est le prolongement du tissu de l'anneau de la valve aortique.

## Valves cardiaques, cordages tendineux et muscles papillaires

Le sang circule en sens unique dans le cœur : il arrive par les oreillettes, passant aux ventricules puis dans les artères. Cette circulation est assurée par l'existence de valves, de muscles papillaires et de cordages tendineux (cf. figure 3.14).

### Valves

Les deux valves atrio-ventriculaires situées entre les oreillettes et les ventricules correspondants (valve tricuspide à droite et valve mitrale à gauche) empêchent le sang de refluer dans les oreillettes lors de la contraction des

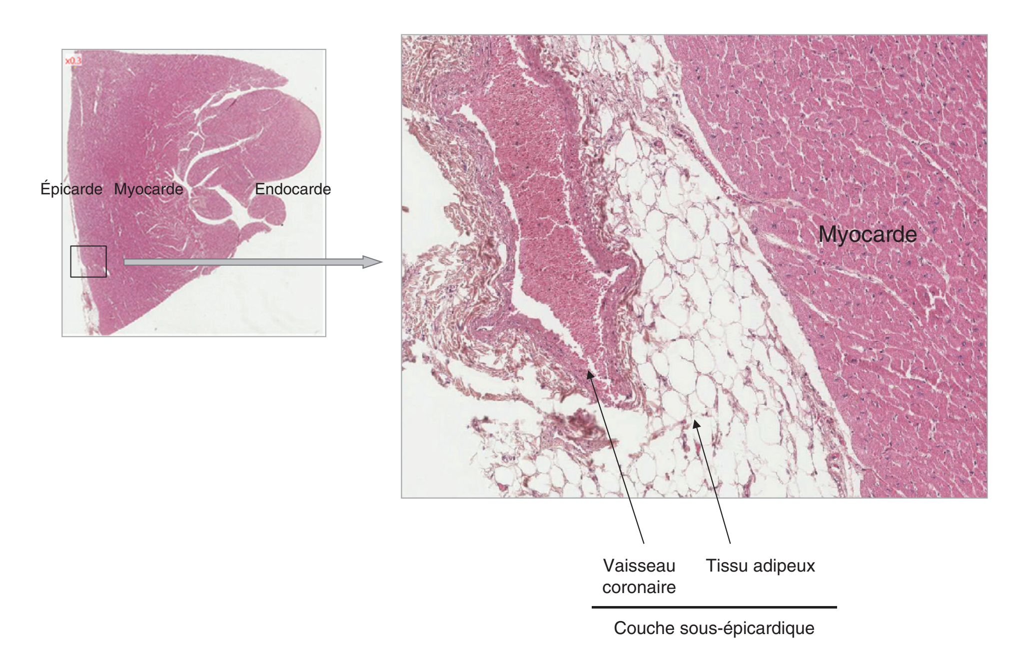



**Figure 3.22**

**Coupe histologique transversale au niveau du cœur : couche sous-épicardique et myocarde.**
*(Photographie de la coupe histologique par Anne-Marie Courtot.)*

ventricules. Pour être efficaces, les valves tricuspide et mitrale sont reliées aux muscles papillaires par des cordages tendineux. Ainsi, lorsque le cœur est relâché, les valves pendent dans les ventricules et le sang s'écoule des oreillettes aux ventricules. Lorsque les ventricules se contractent, la pression intraventriculaire en s'élevant ferme les valves et la présence des muscles papillaires et des cordages empêche les valves de remonter dans les oreillettes et le sang d'y refluer.

Les valves de l'aorte et du tronc pulmonaire empêchent le sang de refluer dans les ventricules. Formées de trois valvules semi-lunaires, ces valves dites sigmoïdes ne sont reliées ni à des muscles papillaires ni à des cordages tendineux. Lors de la contraction des ventricules, les valves s'ouvrent et les valvules s'aplatissent et, lorsque les ventricules se relâchent, le sang reflue vers le cœur, remplit les valvules fermant ainsi les valves.

Les valvules sont formées en leur centre d'un tissu conjonctif riche en fibre de collagène et en tissu fibro-élastique et sont recouvertes d'endocarde. Elles sont attachées d'un côté aux anneaux valvulaires du squelette conjonctif du cœur et de l'autre côté, pour les deux valves atrio-ventriculaires, aux cordages tendineux qui les relient aux muscles papillaires.

## Cordages tendineux et muscles papillaires

Les cordages tendineux sont principalement formés de fibres de collagène et sont reliés aux valves atrio-ventriculaires. Les muscles papillaires sont des expansions coniques du myocarde qui sont reliées à un ou plusieurs cordages tendineux. Les surfaces internes des ventricules présentent des colonnes charnues ou ponts musculaires qui court-circuitent rapidement l'impulsion cardiaque au sein du ventricule.

Les cellules du squelette fibreux du cœur et des valves ne sont ni excitables ni contractiles. Il constitue ainsi un isolant électrique, interdisant à la dépolarisation atriale de se propager aux ventricules en dehors des voies de conduction normales.

**Pathologie**

### Pathologie valvulaire

**Insuffisance valvulaire**

L'insuffisance valvulaire qui est un défaut de fermeture d'une valve provoque un reflux sanguin.

**Calcification**

La calcification des valves concerne surtout la valve aortique. Les valves se déforment par dépôt de nodules calciques et perdent leur fonctionnalité.

# Système conducteur du cœur et innervation extrinsèque du cœur

La contraction myocardique est autonome, commandée par le système conducteur du cœur excitable de façon spontanée. Néanmoins, le système nerveux végétatif modifie la fréquence cardiaque.

## Système conducteur du cœur

Le système de conduction du cœur, ou système cardionecteur, est formé de cellules myocardiques modifiées adaptées plus à la transmission qu'à la contraction (figure 3.23). Les cellules cardionectrices transmettent l'onde de contraction plus rapidement que les cellules myocardiques classiques.

Les cellules nodales sont situées dans le nœud sinusal, le nœud atrio-ventriculaire et le faisceau atrio-ventriculaire (de His). Ce sont des cellules fusiformes, sans disque intercalaire mais jointes par des desmosomes. Elles sont petites par rapport aux cardiomyocytes, pauvres en myofibrilles et riche en glycogène. Elles se situent au sein d'un tissu conjonctif dense.

Le nœud sinusal (ou nœud sinu-atrial ou nœud de Keith et Flack) est le « pacemaker » du cœur. Il stimule la contraction atriale. Il est situé sous l'épicarde à la partie supérieure de l'oreillette droite, près de l'abouchement de la veine cave supérieure, dans un tissu conjonctif épais contenant en son centre l'artère nodale et de nombreuses ramifications nerveuses. Ces cellules subissent une dépolarisation rythmique spontanée (75 fois par minute). Le nœud sinusal est innervé par les éléments du système autonome.

Le nœud atrio-ventriculaire (ou nœud d'Aschoff-Tawara) déclenche la contraction des ventricules par le faisceau de His et les fibres de Purkinje. L'onde de dépolarisation passe par les cardiomyocytes et les tractus internodaux pour arriver au nœud atrio-ventriculaire. Le nœud atrio-ventriculaire est situé sous l'endocarde à la jonction oreillette-ventricule devant l'orifice du sinus coronaire, derrière l'insertion de la tricuspide. Il est vascularisé, le plus souvent, par une branche de la coronaire droite.

L'onde de dépolarisation atteint le faisceau atrio-ventriculaire (de His) situé au bas du septum interventriculaire. Ce faisceau se divise en une branche droite et une branche gauche. Le faisceau de His est le seul lien électrique qui lie les oreillettes aux ventricules, les autres éléments appartiennent au squelette fibreux du cœur qui est non conducteur.

Les branches du faisceau de His sont connectées à un réseau complexe de fibres de Purkinje qui représente

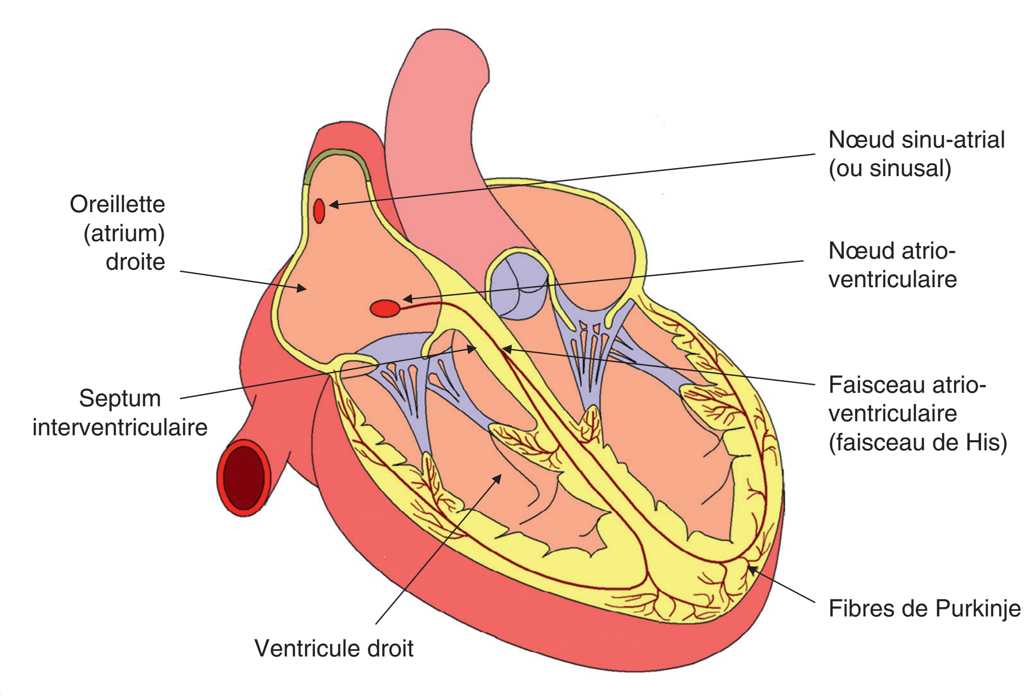



Figure 3.23

**Le système conducteur du cœur.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

les ramifications terminales du tissu nodal sous l'endocarde des deux ventricules. Elles pénètrent dans l'apex du cœur et remontent dans les parois des ventricules. Ce sont des cellules plus volumineuses que les cardiomyocytes. Elles possèdent un cytoplasme riche en glycogène et en mitochondries. Elles communiquent avec les cellules myocardiques classiques par des jonctions communicantes.

## Innervation extrinsèque du cœur

Le rythme de base du cœur est régi par le système cardionecteur mais le système nerveux autonome module les battements cardiaques. Le système nerveux sympathique joue un rôle d'accélérateur alors que le système nerveux parasympathique ralentit les battements cardiaques.

Le centre cardio-accélérateur est situé dans le bulbe rachidien (ou moelle allongée). Les terminaisons nerveuses cheminent dans la moelle épinière (ou moelle spinale) et font synapses avec des neurones post-ganglionnaires des ganglions cervicaux et thoraciques supérieurs qui s'acheminent vers le cœur.

Le centre cardio-inhibiteur est également situé dans le bulbe rachidien. Les influx sont transmis aux noyaux dorsaux des nerfs vagues qui transmettent l'influx nerveux au cœur par le nerf vague.

### Une irrigation spécifique : la circulation coronarienne

Le sang qui circule dans les cavités du cœur ne nourrit pratiquement pas l'endocarde car le myocarde est trop épais pour que la diffusion des nutriments et des gaz puisse répondre aux besoins de toutes ses cellules. L'irrigation du cœur se fait grâce à une circulation spécifique, la circulation coronarienne (figure 3.24). Ainsi, le cœur est, avec le cerveau, l'élément le mieux irrigué du corps. Cette circulation est assurée par les artères coronaires droite et gauche qui naissent de l'aorte thoracique ascendante, quelques centimètres au-dessus de l'anneau aortique.

Le segment initial de l'artère coronaire gauche est le tronc de la coronaire gauche. Il se divise en deux branches principales, l'artère interventriculaire antérieure et l'artère circonflexe. L'artère interventriculaire donne naissance aux diagonales et septales pour vasculariser la paroi antérieure du ventricule gauche et une partie du septum interventriculaire ; l'artère circonflexe donne naissance aux marginales et vascularise la paroi postéro-latérale du ventricule gauche. L'artère coronaire droite se divise en artère interventriculaire postérieure et rétroventriculaire gauche pour vasculariser le ventricule droit, la paroi inférieure du ventricule gauche, un segment inférieur du septum interventriculaire et l'essentiel du tissu nodal.

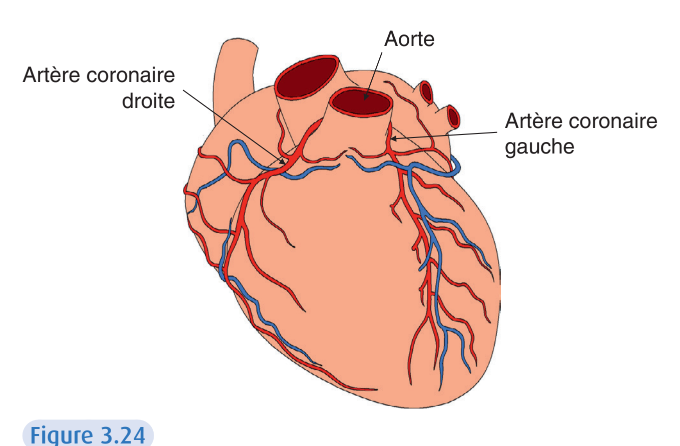



Figure 3.24
**La circulation coronarienne.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

Les artères coronaires sont de type musculaire (cf. *infra* « Artères musculaires »). Elles sont de type terminal, c'est-à-dire que les capillaires issus de ces artères irriguent de façon exclusive un territoire. L'occlusion d'une branche est ainsi à l'origine de la nécrose du territoire irrigué correspondant (à l'origine de l'infarctus). Cette disposition est à l'opposé de la disposition des artères en réseaux anastomotiques (cas de la peau) où, lors de l'occlusion d'une branche artérielle, les branches voisines irriguent la région concernée. Le sang myocardique efférent se collecte à la face postérieure du cœur au niveau du sinus coronaire (cf. *infra* « Veines ») qui se jette dans l'oreillette droite.

# Système vasculaire sanguin

Le système vasculaire sanguin est un ensemble de vaisseaux dans lesquels le courant sanguin est entretenu par la pompe cardiaque. Les artères distribuent le sang à travers tout le corps à partir du cœur jusqu'aux capillaires où se font de nombreux échanges. L'efficacité de ce système artériel est due à la répartition régionale des cellules musculaires et des fibres élastiques dans les parois des vaisseaux.

La microcirculation sanguine est le lieu des échanges de gaz, de liquides, de substances nutritives et des déchets. Elle se caractérise par un endothélium spécifique selon la région concernée, un système de sphincters qui régulent le débit sanguin dans les réseaux capillaires, et la présence de shunts artérioveineux.

Les veines fonctionnent comme un système collecteur à basse pression qui assure le retour du sang des capillaires vers le cœur. Pour assurer cette fonction, les veines se caractérisent par la présence fréquente de muscles lisses dans l'adventice et la présence de valves.

Les vaisseaux sont formés de trois tuniques : l'intima, la média et l'adventice.

## Artères

Les artères sont des tubes creux dont le diamètre et la paroi varient en fonction de la région anatomique (figure 3.25).

### Artères élastiques

Les artères élastiques sont des artères de conduction. Les artères situées à la base du cœur ou à proximité du cœur comme l'aorte (figure 3.26), les artères pulmonaires et les carotides sont des artères de gros calibre et de type élastique. En effet, l'élasticité de la paroi de ces artères permet d'obtenir un flux sanguin continu à partir d'une pompe cardiaque intermittente.

Elles sont formées (figure 3.25) :

- d'une intima, formée d'un endothélium, d'une lame basale et d'un tissu conjonctif sous-endothélial ;
- d'une média, qui est une tunique fibro-conjonctive très épaisse contenant de nombreuses lames élastiques fenestrées disposées concentriquement. Entre ces lames se trouvent des fibres de collagène et des cellules musculaires lisses dénommées cellules rameuses ;
- d'une adventice, qui est une tunique fibro-élastique contenant des fibres de collagène, des fibres élastiques.

Plusieurs réseaux nourriciers irriguent la totalité de la paroi des artères de gros calibre et ce sont des artérioles situées dans les tissus péri-adventiciels qui forment les *vasa vasorum*.

**NB** : Le muscle cardiaque s'étend dans les racines de l'aorte et de l'artère pulmonaire.

### Artères musculaires

Les artères musculaires sont des artères de distribution, de moyen calibre, dont le diamètre varie entre 0,5 mm et 1 cm. Elles correspondent aux artères des membres et des viscères et aux artères coronaires. Elles régulent le débit et la tension du flux sanguin.

Elles sont formées (figure 3.25) :

- d'une intima moins épaisse que celle des artères élastiques ; elle est séparée de la média par une couche de lames élastiques, la limitante élastique interne ;
- d'une média, qui est formée de cellules musculaires lisses et qui contient quelques fibres élastiques ;
- d'une adventice, qui est séparée de la média par la limitante élastique externe ; elle contient des fibroblastes, des fibres élastiques et des fibres de collagène.

**NB** : Dans les artères du pénis, l'intima contient de nombreuses fibres musculaires longitudinales, qui forment des coussinets fonctionnant comme des valves.

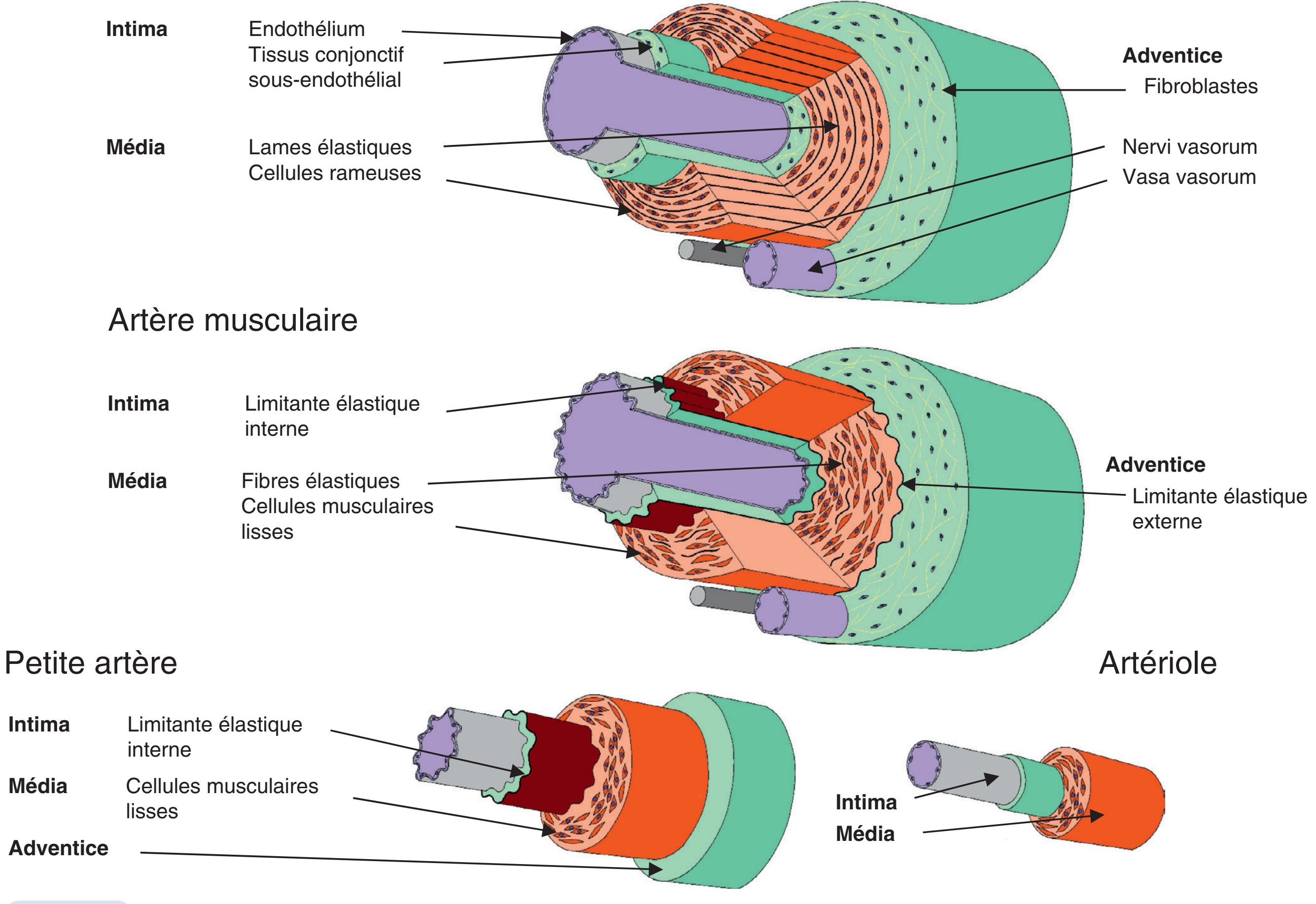



Figure 3.25

**Système artériel.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

## Artérioles

Les artérioles distribuent le sang vers les capillaires. Elles ont un diamètre inférieur à 400 µm. Elles sont formées (figure 3.25) :

- d'une intima réduite avec une limitante élastique interne réduite ;
- d'une média contenant une à trois couches de myocytes ;
- d'une adventice très fine, sans limitante élastique externe.

**Pathologie**

### Pathologie vasculaire

**Artériosclérose**
L'artériosclérose est une maladie dégénérative qui provoque un durcissement des artères. La média est souvent épaissie tout le long du vaisseau, et la lumière du vaisseau est diminuée.

**Thrombose**
Lorsque le sang coagule à l'intérieur d'un vaisseau, formant un thrombus, il s'agit d'une thrombose.

**Embolie**
Lorsqu'une partie du thrombus se détache, formant un embolus, et se fixe dans un organe, il se produit une embolie.

## Capillaires

C'est au niveau des capillaires que se font les échanges métaboliques avec les tissus. Les capillaires ont un diamètre compris entre 7 et 14 µm et leur paroi est fine. Il existe trois types de capillaires selon l'organe ou la région de l'organe

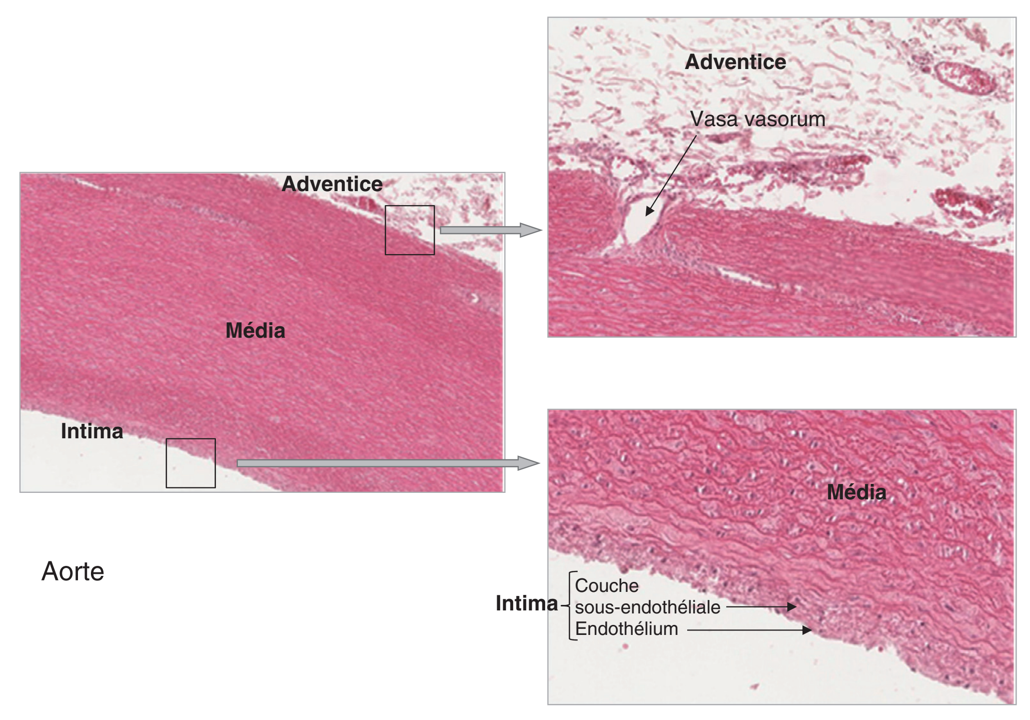



**Figure 3.26**

**Coupe histologique transversale au niveau de l'aorte.**
*(Photographie de la coupe histologique par Anne-Marie Courtot.)*

irrigué (figure 3.27) : les capillaires continus, les capillaires fenestrés et les capillaires sinusoïdes.

## Capillaires continus

Les capillaires continus sont les plus répandus. De petit diamètre (7 à 14 µm), leur paroi est formée de cellules endothéliales jointives. Des péricytes peuvent se localiser dans le dédoublement de la lame basale. Au niveau du système nerveux central, les capillaires sont entourés par les pieds vasculaires des astrocytes.

Il existe une régulation du débit sanguin dans les capillaires qui se fait grâce à l'existence de capillaires de jonction qui font suite aux artérioles et qui se jettent dans une veinule (figure 3.28). Ces capillaires possèdent quelques cellules musculaires lisses. Au cours de leur trajet, ils donnent naissance à des capillaires proprement dits qui sont pourvus à leur origine d'un sphincter précapillaire. Ainsi, quand les cellules musculaires des artérioles, des capillaires de jonction et des sphincters précapillaires se relâchent, le débit sanguin dans les capillaires augmente.

## Capillaires sinusoïdes

Les capillaires sinusoïdes se trouvent dans les organes qui sont spécialisés dans la production ou la destruction des éléments figurés du sang, comme le foie et la rate. Ils sont formés de cellules endothéliales et de macrophages bordants indépendants, laissant de larges espaces entre eux permettant le passage d'éléments figurés comme les globules rouges. La membrane basale est discontinue ou absente et il n'y a pas de péricytes.

## Capillaires fenestrés

Les capillaires fenestrés se trouvent dans les régions où les échanges sont particulièrement importants (glandes endocrines, intestin). Leurs parois contiennent des perforations de 20 à 100 nm qui peuvent être recouvertes d'une fine membrane. Les péricytes sont très rares.

# Réseaux vasculaires

## Réseau capillaire artérioveineux

Le plus souvent, les capillaires sont situés entre les artérioles et les veinules dans l'organisme (figure 3.28).

## Anastomose artérioveineuse

Il existe des anastomoses directes entre une artère et une veine (figure 3.28). Leur ouverture augmente le débit sanguin dans une région donnée. Elles sont très développées au niveau de régions particulières de la peau (cf. « glomus » au chapitre 6). Elles sont formées d'une portion artérielle,

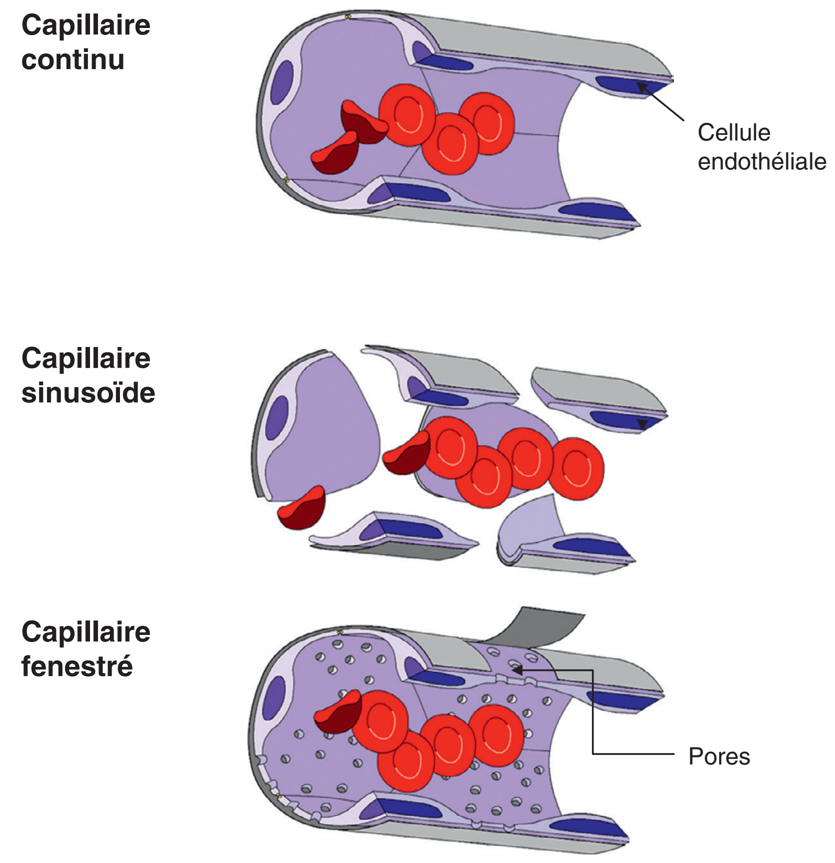



Figure 3.27

**Les trois types de capillaires.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

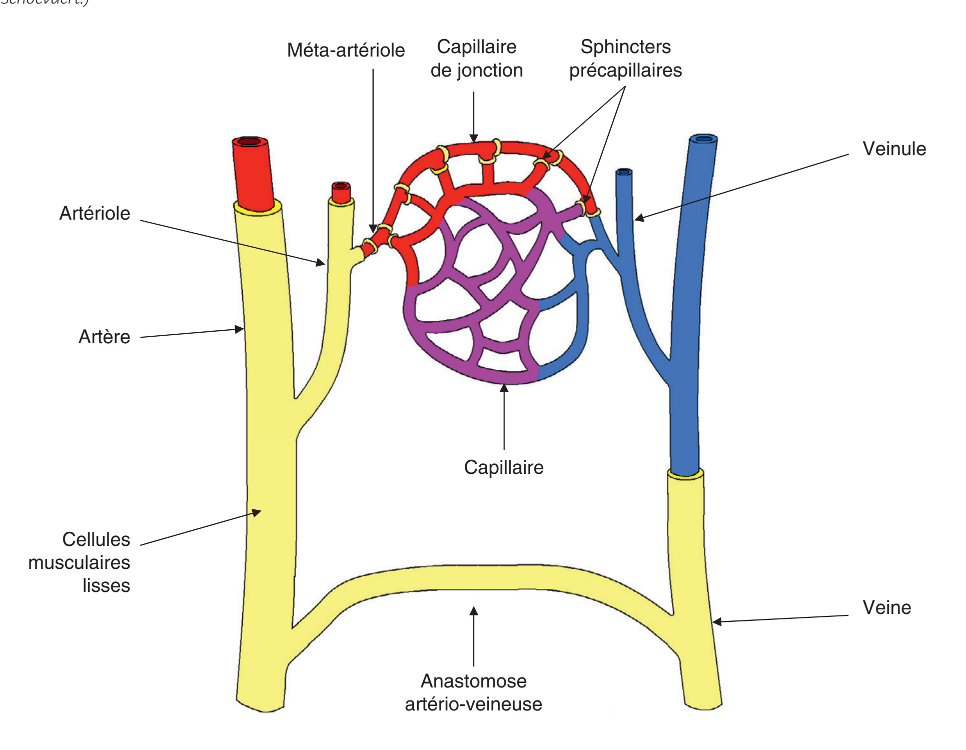



Figure 3.28

**Réseau de capillaires et anastomose artérioveineuse.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

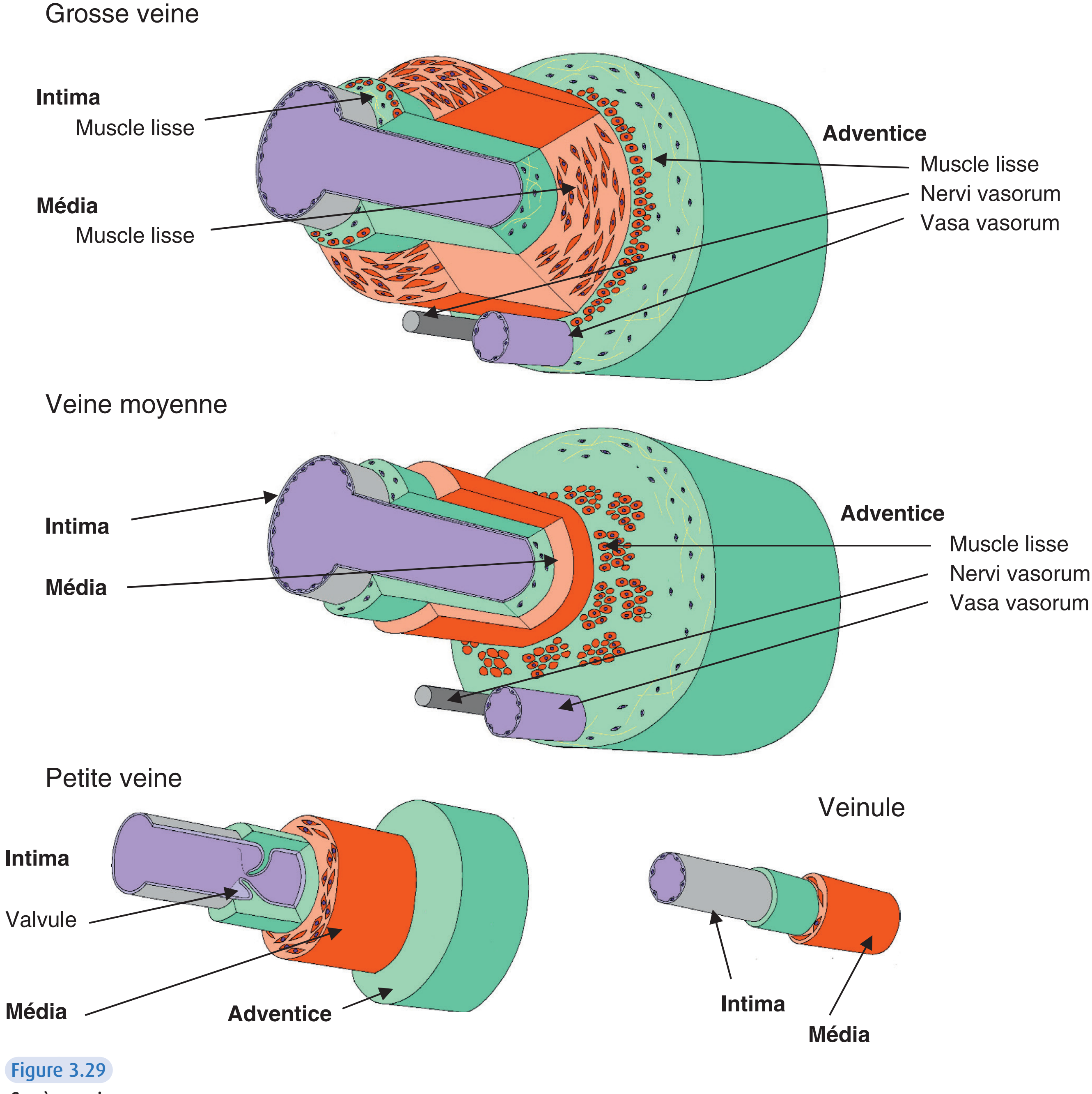



Figure 3.29

**Système veineux.**

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

d'une portion intermédiaire et d'une portion veineuse. La lumière est réduite alors que la paroi est formée d'un endothélium, d'une média épaisse faite de cellules musculaires lisses et de cellules épithélioïdes, et d'une adventice épaisse.

## Réseau capillaire artério-artériel

Il s'agit d'un réseau de capillaires supplémentaires qui peuvent exister entre des artérioles afférentes et des artérioles efférentes, comme dans le glomérule rénal (cf. chapitre 4 « Rein et voies urinaires »). Il s'agit d'un « système admirable artériel ».

## Réseau capillaire veino-veineux

Ce réseau correspond à un réseau supplémentaire de capillaires supplémentaires entre des veinules afférentes et des veinules efférentes. Un tel réseau se trouve dans l'adénohypophyse (cf. chapitre 5 « Système endocrinien ») et dans

le système porte digestif (cf. chapitre 10 « Appareil digestif »). Il s'agit d'un « système admirable veineux ».

# Veines

Les veines ramènent le sang vers le cœur. La pression sanguine est le dixième de celle des artères. Le calibre des veines est supérieur à celui des artères. La structure de base des veines est analogue à celle des artères, néanmoins la distinction entre les trois tuniques est moins nette et il existe de grandes variations d'une veine à l'autre (figure 3.29). Ces variations touchent particulièrement l'adventice qui peut être développée et comporter des travées musculaires. Les veines situées dans la partie inférieure du cœur sont plus riches en fibres élastiques, en cellules musculaires lisses et possèdent des valvules.

## Veinules

Les veinules font suite progressivement aux capillaires. Elles ont un diamètre compris entre 30 et 100 μm. L'intima comporte un endothélium, une membrane basale et un conjonctif. La média comporte une à deux couches de myocytes. L'adventice comprend des fibroblastes, des fibres de collagène et quelques fibres élastiques.

**NB** : Les veinules à endothélium épais sont des veinules particulières qui ont pour fonction de récupérer des lymphocytes qui ont été mis en contact avec les antigènes (non soi ; cf. « Tissu lymphatique » au chapitre 12).

## Petites veines

Les petites veines font suite aux veinules. Leur diamètre varie entre 100 μm et 4 cm. Elles comportent une intima avec quelques fibres élastiques, une média réduite comportant quelques couches de myocytes. L'adventice forme la partie principale de la paroi. Elle est épaisse, riche en fibres de collagène et possède quelques fibres musculaires lisses.

**NB** : De nombreuses veines des membres inférieurs sont pourvues de valvules qui empêchent le reflux de sang. Elles sont formées à partir de replis de l'intima.

Les veines cérébrales et méningées, les sinus de la dure-mère, les veines de la rétine, des os sont dépourvues de muscle lisse.

Le muscle cardiaque se continue dans l'adventice des veines caves et pulmonaire au voisinage du cœur.

## Grosses veines

Les grosses veines font suite aux petites veines. Ce groupe de veines, de diamètre compris entre 1 et 3 cm, comprend les veines caves inférieure et supérieure, la veine porte et les veines tributaires de ces troncs. L'intima est épaisse. La média est peu développée. L'adventice est épaisse et contient des travées longitudinales de muscles lisses. Les terminaisons des veines caves au niveau du cœur contiennent également des cellules musculaires cardiaques.

### *L'essentiel à retenir*

- Le cœur est le premier organe fonctionnel du fœtus. L'ébauche cardiaque apparaît au début de la 3e semaine du développement embryonnaire. Les premiers battements cardiaques débutent à la 3e semaine du développement embryonnaire. Cette ébauche cardiaque dérive du mésoblaste antérieur. Les cellules du mésoblaste antérieur migrent vers la partie céphalique de l'embryon pour former la plaque cardiogénique. La plaque cardiogénique sera à l'origine de la formation du tube cardiaque primitif et ensuite de la boucle cardiaque. La septation cardiaque aboutit à la formation du cœur à quatre cavités. Les bourgeons endocardiques formeront les valves cardiaques. Le cœur termine sa formation après le développement des artères coronaires à la 8e semaine du développement embryonnaire. L'architecture du cœur étant réalisée à la fin du 2e mois de vie intra-utérine, les anomalies du développement cardiaque sont des anomalies qui surviennent de façon précoce au cours du développement embryonnaire.
- La paroi du cœur comprend trois tuniques : le péricarde et sa partie viscérale, l'épicarde, qui recouvre la surface externe du cœur ; le myocarde qui comprend principalement les cellules contractiles, ou cardiomyocytes, les cellules conductrices, ou cardionectrices, et des cellules myoendocrines ; l'endocarde qui recouvre les cavités cardiaques. Il existe un squelette fibreux du cœur, non conducteur, sur lequel s'amarrent les cardiomyocytes.
- La circulation unidirectionnelle du sang dans le cœur est régulée par un système de valves. Au niveau de la jonction entre les oreillettes et les ventricules, ces valves sont reliées à la paroi des ventricules par les cordages tendineux et les muscles papillaires.

- Les cardiomyocytes se contractent de façon autonome et sont régulés par un système cardionecteur formé d'un nœud sinusal, d'un nœud atrio-ventriculaire, du faisceau de His et des fibres de Purkinje, et modulés par le système nerveux autonome.
- L'irrigation du cœur se fait par une circulation spécifique, la circulation coronarienne.
- Le système vasculaire sanguin est un ensemble de vaisseaux dans lesquels le courant sanguin est entretenu par la pompe cardiaque. Les artères distribuent le sang à travers tout le corps à partir du cœur jusqu'aux capillaires où se font de nombreux échanges. L'efficacité de ce système artériel est due à la répartition régionale des cellules musculaires et des fibres élastiques dans les parois des vaisseaux. Il comprend des artères élastiques, des artères musculaires et des artérioles.
- La microcirculation est le lieu des échanges de gaz, de liquides, de substances nutritives et de déchets. Elle se caractérise par un endothélium spécifique selon la région, un système de sphincters qui régulent le débit sanguin dans les réseaux capillaires, et la présence de shunts artérioveineux. Il existe trois types de capillaires en fonction du type d'échange concerné : les capillaires continus, fenestrés et sinusoïdes.
- Les veines fonctionnent comme un système collecteur à basse pression qui assure le retour du sang des capillaires vers le cœur. Pour assurer cette fonction, les veines se caractérisent par la présence fréquente de cellules musculaires lisses dans l'adventice et la présence de valves. On distingue les grosses veines, les petites veines et les veinules.

## ENTRAÎNEMENT 3 **QCM**

### QCM 1

La formation de la boucle cardiaque :

**A** Se fait à partir du tube cardiaque primitif.
**B** Commence au 23e jour du développement.
**C** Entraîne une incurvation à convexité gauche.
**D** Est à l'origine de la formation des vaisseaux coronaires.
**E** Est sous le contrôle de gènes de latéralité.

### QCM 2

Indiquez les structures cardiaques qui sont alignées lors de l'étape de convergence :

**A** Conotroncus.
**B** Ventricule droit.
**C** Canal atrio-ventriculaire.
**D** Septum interventriculaire primitif.
**E** Atrium droit.

### QCM 3

Les arcs aortiques :

**A** Sont des vestiges d'un appareil branchial.
**B** Se forment entre les aortes ventrale et dorsale.
**C** Se forment en même temps.
**D** Sont au nombre de six.
**E** Sont symétriques au départ.

### QCM 4

Les bourgeons endocardiques sont à l'origine de la formation :

**A** Des vaisseaux coronaires.
**B** De la valve aortique.
**C** De la valve mitrale.
**D** De la crosse aortique.
**E** Du canal artériel.

### QCM 5

Le myocarde comprend :

**A** Des cellules musculaires striées.
**B** Des cellules cardionectrices.
**C** Des cellules exocrines.
**D** Des cellules endocrines.
**E** Des cellules striées squelettiques.

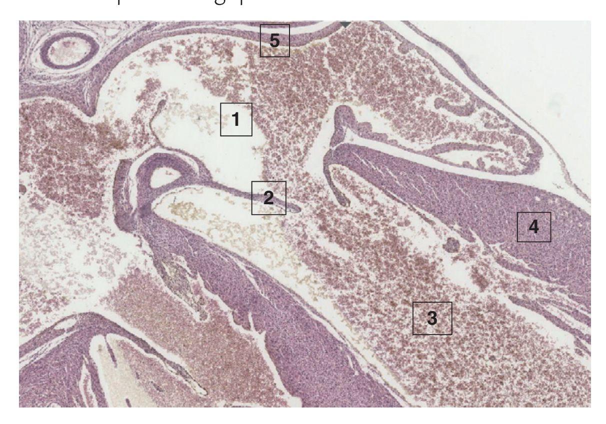
### QCM 6

Le nœud sinusal :

**A** Est constitué de fibres musculaires modifiées.
**B** A un rôle de pacemaker.
**C** Est situé dans la paroi de l'oreillette droite.
**D** Contient des cellules de Purkinje.
**E** Contient des cellules ganglionnaires.

**QCM 7**

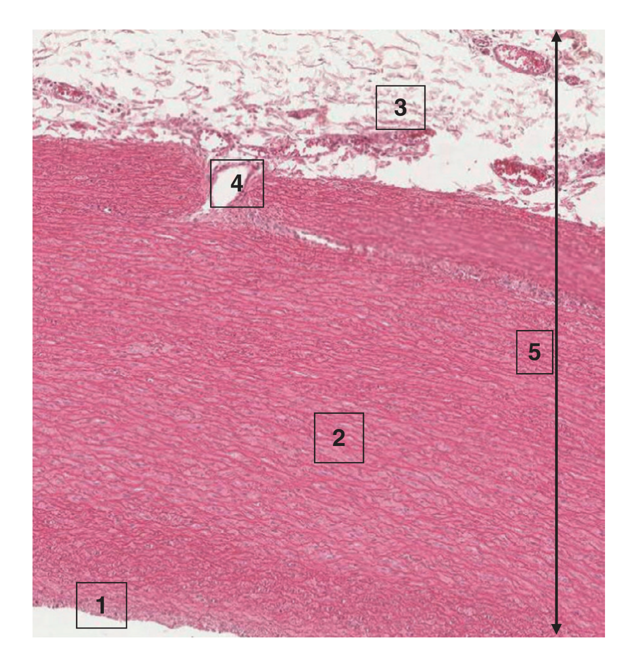
Sur la coupe histologique d'un cœur ci-dessous :




**A** « 1 » correspond à l'oreillette.
**B** « 2 » correspond au muscle papillaire.
**C** « 3 » correspond au ventricule.
**D** « 4 » correspond au myocarde.
**E** « 5 » correspond au péricarde.

**QCM 8**

Sur la coupe histologique d'un vaisseau sanguin ci-dessous :




**A** « 1 » correspond à l'endothélium.
**B** « 2 » correspond à la média.
**C** « 3 » correspond à l'intima.
**D** « 4 » correspond à un *vasa vasorum*.
**E** « 5 » correspond à la paroi de l'aorte.

Chapitre 4

# Reins et voies urinaires

PLAN DU CHAPITRE

Dans la première partie du chapitre sont abordées la formation des reins (pronéphros, mésonéphros et métanéphros), la formation des voies excrétrices basses (vessie et urètre) et les anomalies du développement associées (anomalies rénales et vésicales). Dans la seconde partie sont abordées l'organisation générale du rein, l'histologie du néphron, l'histologie de l'uretère, l'histologie de la vessie et celle de l'urètre.

# Développement de l'appareil urinaire

## Les reins

À 21 jours, l'embryon est discoïde et suspendu entre deux cavités, le lécithocèle et la cavité amniotique. Il est constitué de trois feuillets, l'ectoblaste, le mésoblaste et l'entoblaste (embryon tridermique). À ce stade, le mésoblaste comporte la chorde formant un axe central, le mésoblaste para-axial, le mésoblaste intermédiaire et les lames latérales qui se clivent en somatopleure et en splanchnopleure. L'appareil urinaire se forme à partir du mésoblaste intermédiaire, dénommé néphrotome, donnant les cordons néphrogènes. Les cordons néphrogènes se différencient selon un gradient céphalo-caudal en formant successivement trois paires de reins : les pronéphros, les mésonéphros et les métanéphros (figure 4.1). Le pronéphros et le mésonéphros disparaissent en partie pour laisser en place certaines structures. Chacune d'entre elle posant les bases de l'induction du rein suivant. Le pronéphros, ou rein primitif, est un reliquat phylogénétique qui se forme transitoirement dans la région cervicale et thoracique haute. Le mésonéphros se forme dans la région thoracique basse, lombaire et sacrée et s'étend vers la partie caudale. Le métanéphros est à l'origine du rein définitif.

### Développement du pronéphros

Le cordon néphrogène se forme au début de la 4e semaine du développement embryonnaire. À l'origine, il se présente comme un cordon plein qui se fragmente ensuite de la partie crâniale à la partie caudale, pour donner les sphérules pronéphrotiques (figure 4.2A). Elles se creusent ensuite d'une petite cavité pour donner les vésicules pronéphrotiques. Ce phénomène de fragmentation se propage par induction dans le mésonéphros (figure 4.2A). Au cours de l'évolution du processus, chaque sphérule pronéphrotique émet un canal étroit qui se projette vers l'extérieur à l'origine des tubules pronéphrotiques (figure 4.2A). À ce stade, les sphérules du mésonéphros sont bien individualisées. Les tubules pronéphrotiques fusionnent à leur extrémité pour former un tube collecteur qui progresse vers la partie

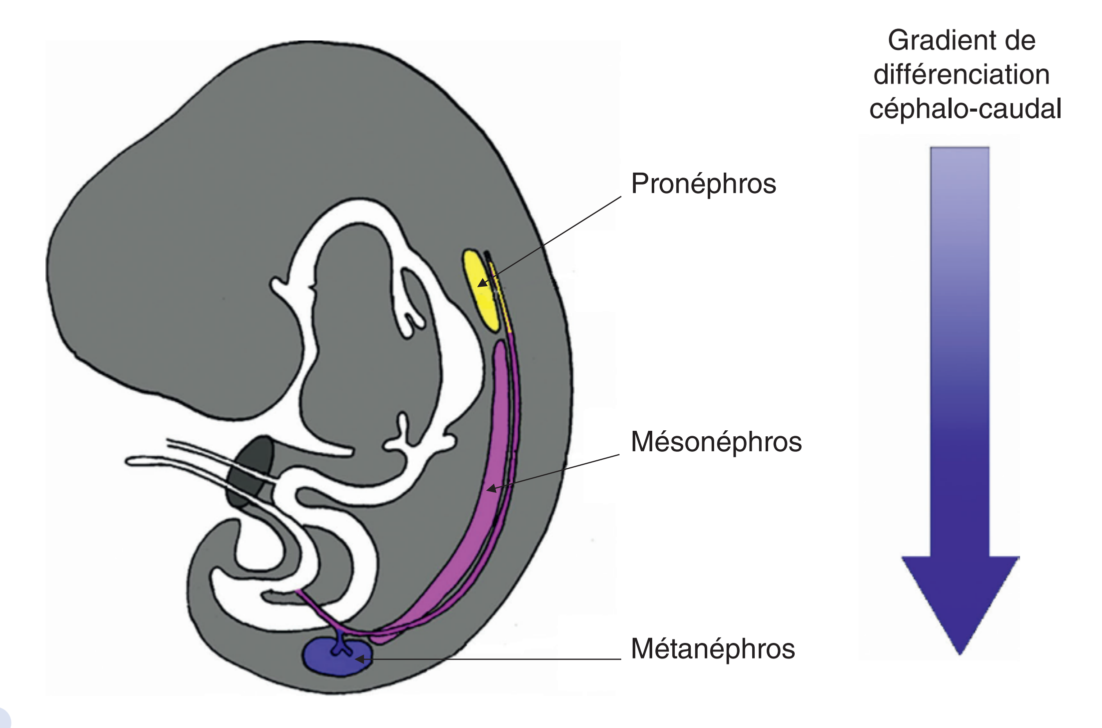



Figure 4.1

**Évolution du cordon néphrogène selon un gradient de différenciation céphalo-caudal.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

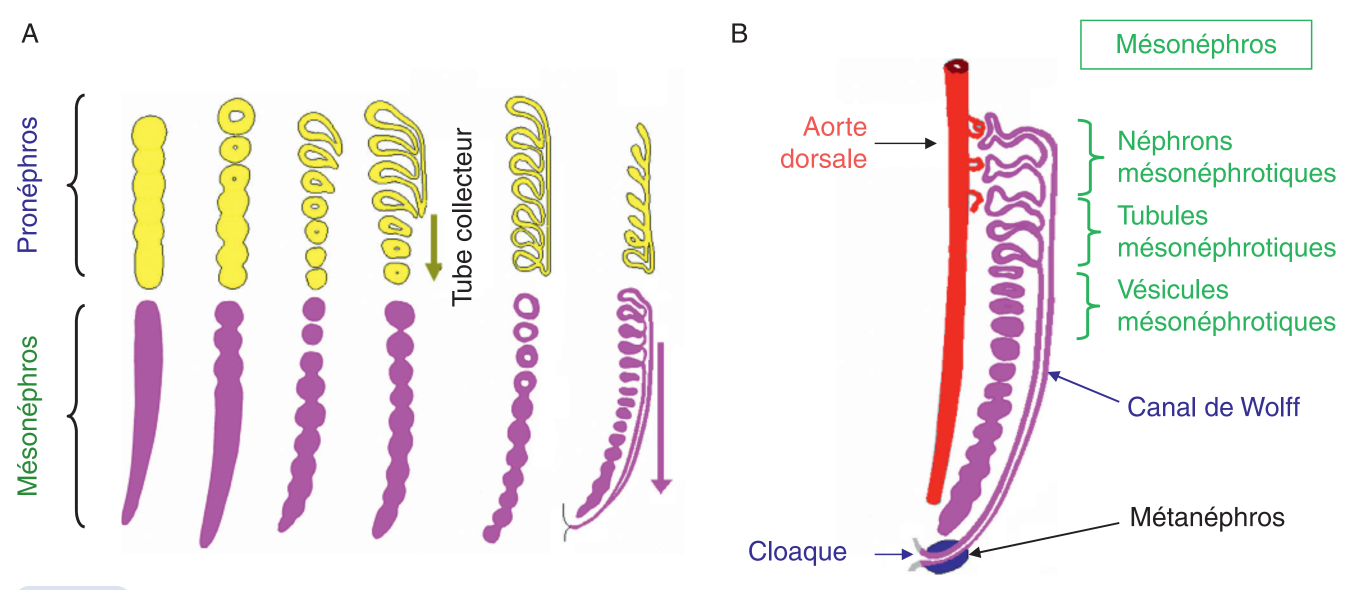



**Figure 4.2**

**Développement du pronéphros et du mésonéphros.**
**A.** Évolution du pronéphros et du mésonéphros : stade des sphérules pronéphrotiques, stade des vésicules pronéphrotiques, stade des sphérules mésonéphrotiques, formation du tube collecteur, progression du tube collecteur et stade des vésicules mésonéphrotiques, ouverture du mésonéphros dans le tube collecteur. **B.** Devenir du mésonéphros.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

caudale du pronéphros (figure 4.2A). Chez l'Homme, les formations pronéphrotiques régressent au 24e ou 25e jour du développement pour disparaître ensuite en totalité.

## Développement du mésonéphros

L'évolution du mésonéphros est beaucoup plus élaborée que celle du pronéphros puisqu'elle aboutit à la formation des néphrons mésonéphrotiques simples transitoirement fonctionnels.

Au cours de la 4e semaine, les cordons mésonéphrotiques, pleins à l'origine, se fragmentent en sphérules et se creusent secondairement d'une cavité pour donner les vésicules mésonéphrotiques (figure 4.2B). Ces vésicules s'allongent ensuite pour former des tubules mésonéphrotiques. Ces tubules fusionnent à leur extrémité distale pour former un tube collecteur qui s'ouvre dans le cloaque. Vers la 5e semaine, chaque mésonéphros renferme environ vingt tubules mésonéphrotiques. La partie des vésicules qui reste en place se dilate dans la partie proximale, formant l'ampoule mésonéphrotique. Cette ampoule se déprime alors en son centre pour accueillir un réseau capillaire émanant de l'aorte dorsale, appelé glomérule mésonéphrotique. Le glomérule, formé par des boucles de capillaires, est encapsulé dans la cupule de l'ampoule mésonéphrotique. L'association de ces deux structures forme une unité de filtration fonctionnelle appelée corpuscule mésonéphrotique. Les corpuscules mésonéphrotiques fonctionnent entre la 6e et la 10e semaine du développement et participent de façon importante à la constitution du liquide amniotique. Ils cessent de fonctionner au-delà de la 10e semaine et régressent.

Par ailleurs, à la 5e semaine, un sillon se creuse le long du cordon mésonéphrotique (figure 4.3). Ce sillon s'enfonce en profondeur pour former une gouttière qui se referme bord à bord pour donner le canal de Müller (ou canal paramésonéphrotique), qui s'abouche encore à ce stade dans le cloaque. Le canal collecteur forme le canal de Wolff (ou canal mésonéphrotique), qui s'abouche dans le cloaque en passant à proximité du métanéphros (figure 4.3). Les crêtes urogénitales apparaissent, le long des cordons mésonéphrotiques, avec les ébauches gonadiques et la glande surrénale (figure 4.3). Le rein définitif, qui se forme à partir du métanéphros, remontera ensuite dans les cavités pour rejoindre les glandes surrénales.

## Développement du métanéphros

Le métanéphros, ou rein définitif, émane de la partie caudale du cordon néphrogène. À l'extrémité distale du canal de Wolff, un petit bourgeon se forme et s'oriente vers le métanéphros pour former une nouvelle structure, le bourgeon urétéral, vers le 28e jour du développement. Le métanéphros se compose d'une partie excrétrice (le blastème métanéphrogène) et d'une partie collectrice (le bourgeon urétéral) (tableau 4.1).

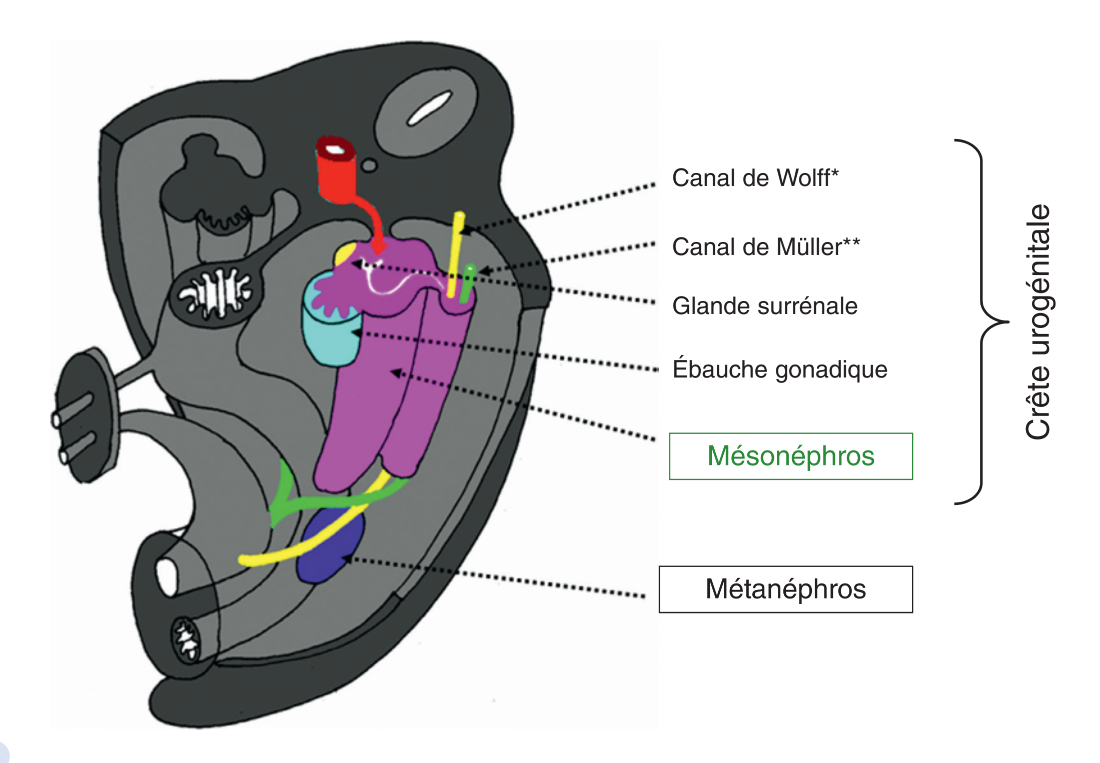



Figure 4.3

**Évolution du cordon mésonéphrotique (5e semaine).**
* Ou canal mésonéphrotique. ** Ou canal paramésonéphrotique.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

**Tableau 4.1. Éléments constituant les portions excrétrice et collectrice du métanéphros**

| Partie excrétrice (blastème métanéphrogène) | Partie collectrice (bourgeon urétéral) |
|---|---|
| Capsule de Bowman<br>Tube contourné proximal<br>Anse de Henlé<br>Tube contourné distal | Uretère<br>Bassinet<br>Grands calices, petits calices<br>Tubes collecteurs<br>Tubules collecteurs |

*(Source : Lucie Tosca.)*

Au 32e jour, le bourgeon urétéral pénètre dans le blastème métanéphrogène (figure 4.4A). Cette interaction entre territoires différents engendre une division dichotomique de 1er ordre du bourgeon urétéral puis de 2e, 3e, 4e et de 5e ordre (figure 4.4B). Au cours de ce processus le blastème, repoussé en périphérie, augmente en volume. Une fois mise en place, l'arborescence est soumise à un phénomène de résorption. Les branches fusionnent et se résolvent en un seul tronc conique avec plusieurs lobes, correspondant aux grands calices (ou calices majeurs) (figure 4.4C). À la fin de la 16e semaine, quatorze à seize lobes se sont formés.

Le processus d'arborisation se répète à partir du fond des grands calices avec des divisions de 6e au 10e ordre (figure 4.4D). Puis, par un processus de résorption, toutes les séparations entre branches s'effacent pour former une cavité à l'origine des petits calices (ou calices mineurs). Au 50e jour de développement, une nouvelle série de tubes se forme à partir du fond des petits calices. Ces tubes se divisent et pénètrent dans le blastème métanéphrogène, ce sont les tubes collecteurs. Au cours de la division de 13e ordre, les tubes collecteurs se sont eux-mêmes divisés en tubules collecteurs. Le blastème métanéphrogène est à ce stade réduit à une petite enveloppe continue qui vient entourer tout ce système collecteur.

## Néphrogenèse

La formation des néphrons, ou néphrogenèse, se fait par pénétration des tubules collecteurs dans le blastème métanéphrogène (figure 4.5, A et B). Du fait de la pression de cette poussée, le blastème se déforme avec apparition d'une saillance rejetée vers l'extérieur. Puis, la poussée des tubules augmentant, le blastème se fragmente pour donner la coiffe métanéphrogène déportée vers l'extérieur (figure 4.5, C et D) accompagnée de deux sphérules rénales situées plus en arrière et qui restent sur place. Ces sphérules se creusent secondairement d'une

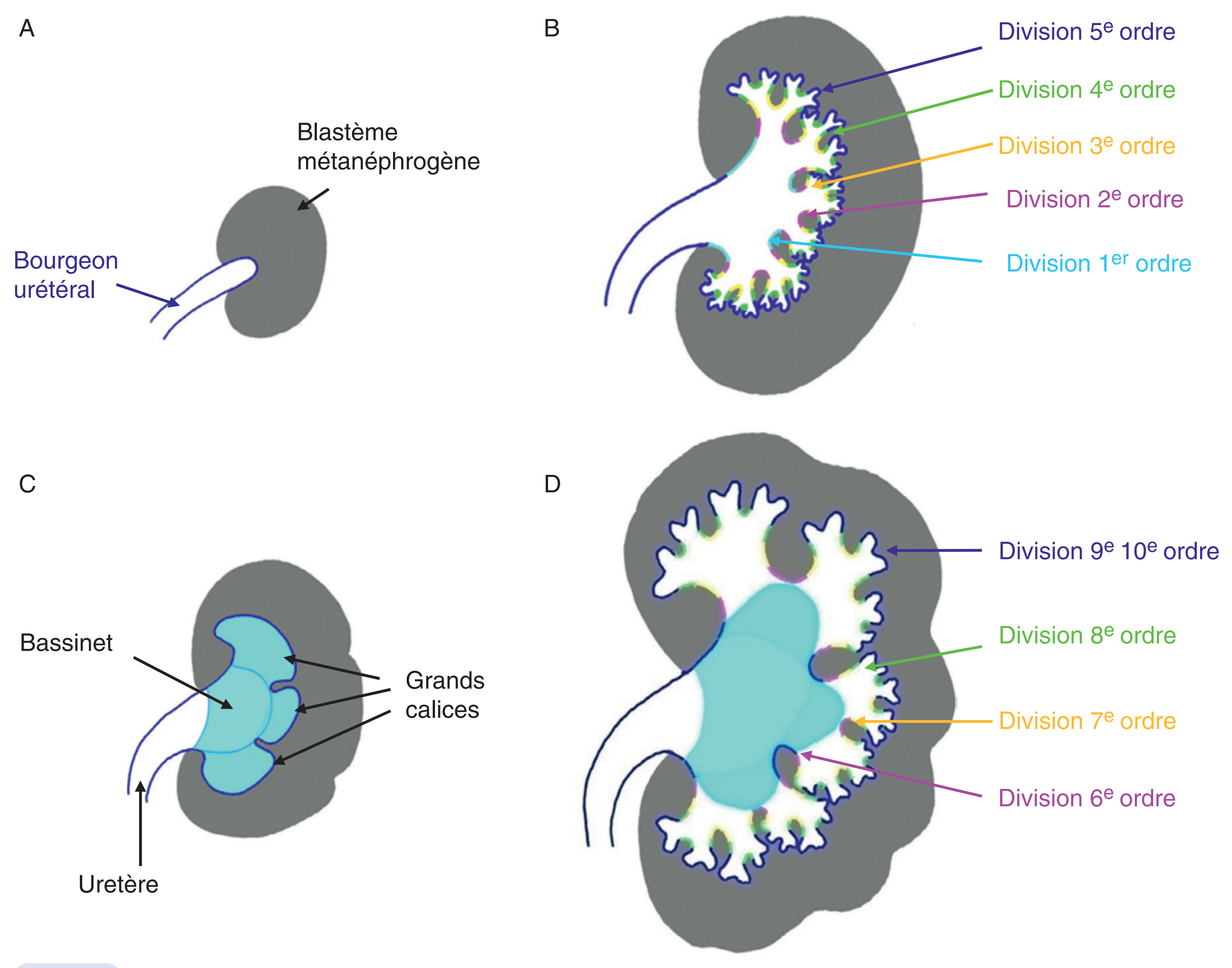



**Figure 4.4**

**Évolution du métanéphros.**

**A.** Bourgeon urétéral et blastème métanéphrogène formant le métanéphros. **B.** Divisions dichotomiques du bourgeon urétéral. **C.** Première résorption, formation du bassinet et des grands calices. **D.** Poursuite des divisions.

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

petite cavité pour donner des vésicules. Puis les vésicules se déforment et s'allongent pour donner les tubules rénaux (figure 4.5E). Simultanément, le bourgeon urétéral émet des petites digitations orientées vers ces tubules. Les tubules rénaux prennent ensuite une configuration en « S ». À sa partie distale, le tubule en « S » présente dans une dilatation, l'ampoule rénale, qui s'oriente vers les artères rénales qui émettent des réseaux de capillaires en boucle. L'ampoule vient alors au contact de la boucle capillaire réalisée par ces artérioles, elle se déprime et forme une petite capsule qui va envelopper la boucle capillaire. On définit le glomérule pour la boucle capillaire et la capsule de Bowman pour cette configuration distale de l'ampoule (figure 4.5F). De manière simultanée, le diverticule qui émane du bourgeon urétéral vient au contact avec l'extrémité du tubule en « S » pour se souder et donner une ébauche de néphron. Cette ébauche est constituée dans son premier schéma par le glomérule et par la capsule de Bowman. Le processus de fragmentation se répète pour chaque tube excréteur afin de former un réseau étagé de néphrons.

L'ensemble capsule de Bowman et glomérule porte le nom de corpuscule de Malpighi. À ce stade, le néphron devient fonctionnel : le sang est filtré, l'urine primitive s'achemine dans le tubule en « S » qui s'abouche dans le bourgeon urétéral. Par ce tube collecteur l'urine rejoint le petit calice, le grand calice, le bassinet, l'urètre pour ensuite déboucher dans le cloaque. De manière simultanée, le bourgeon urétéral continue sa progression. Il se forme d'étage en étage toute une série de néphrons

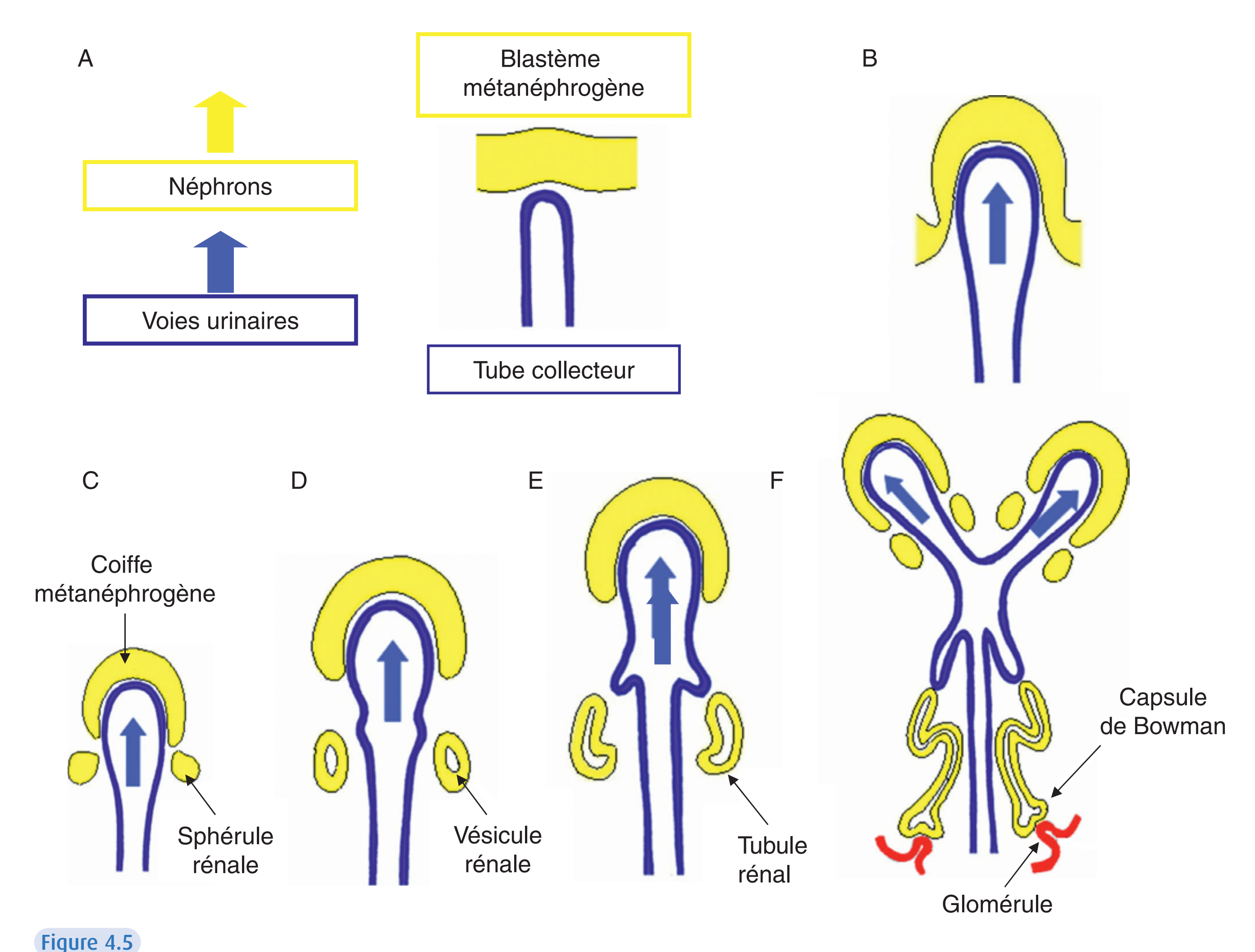



**Figure 4.5**

**La néphrogenèse du 2e au 4e mois.**
**A, B.** Pénétration du bourgeon uérétéral dans le blastème métanéphrogène. **C.** Formation de la coiffe métanéphrogène et des sphérules rénales. **D.** Stade des vésicules rénales. **E.** Stade des tubules rénaux. **F.** Glomérule et capsule de Bowman.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

jusqu'à épuisement complet des coiffes métanéphrogènes. Les fragments métanéphrogènes restent sur place sous la forme de petites sphérules qui vont évoluer en néphrons.

Progressivement, le bourgeon mésonéphrotique se soude avec le tubule en « S » permettant un passage de l'urine primitive qui va être évacuée dans le liquide amniotique (figure 4.6, A et B). Le tubule se déforme pour donner plusieurs parties : l'ampoule à l'extrémité se déprime secondairement pour former la capsule de Bowman à laquelle fait suite le tube contourné proximal ; la partie rectiligne du tubule correspond à l'anse de Henlé avec une branche descendante de petit diamètre et une branche ascendante de plus grand diamètre ; le tube contourné distal fait suite à l'anse de Henlé, sa portion terminale dérive d'une partie du bourgeon urétéral (figure 4.6, B et C). Dans le néphron définitif, le tube contourné distal s'abouche dans les tubes collecteurs (figure 4.6C).

Le passage du stade ampoule rénale au stade de la capsule de Bowman se fait progressivement. Le glomérule est formé par une artériole glomérulaire afférente qui se résout en capillaires et par une artère glomérulaire efférente qui ressort du glomérule. L'ampoule se dirige vers le glomérule et à son contact se déprime pour donner une capsule constituée de deux feuillets : un feuillet viscéral interne du côté du glomérule et un feuillet pariétal externe. On distingue deux pôles : un pôle vasculaire par lequel pénètre l'artériole glomérulaire afférente, et un pôle urinaire d'où ressort l'artériole glomérulaire

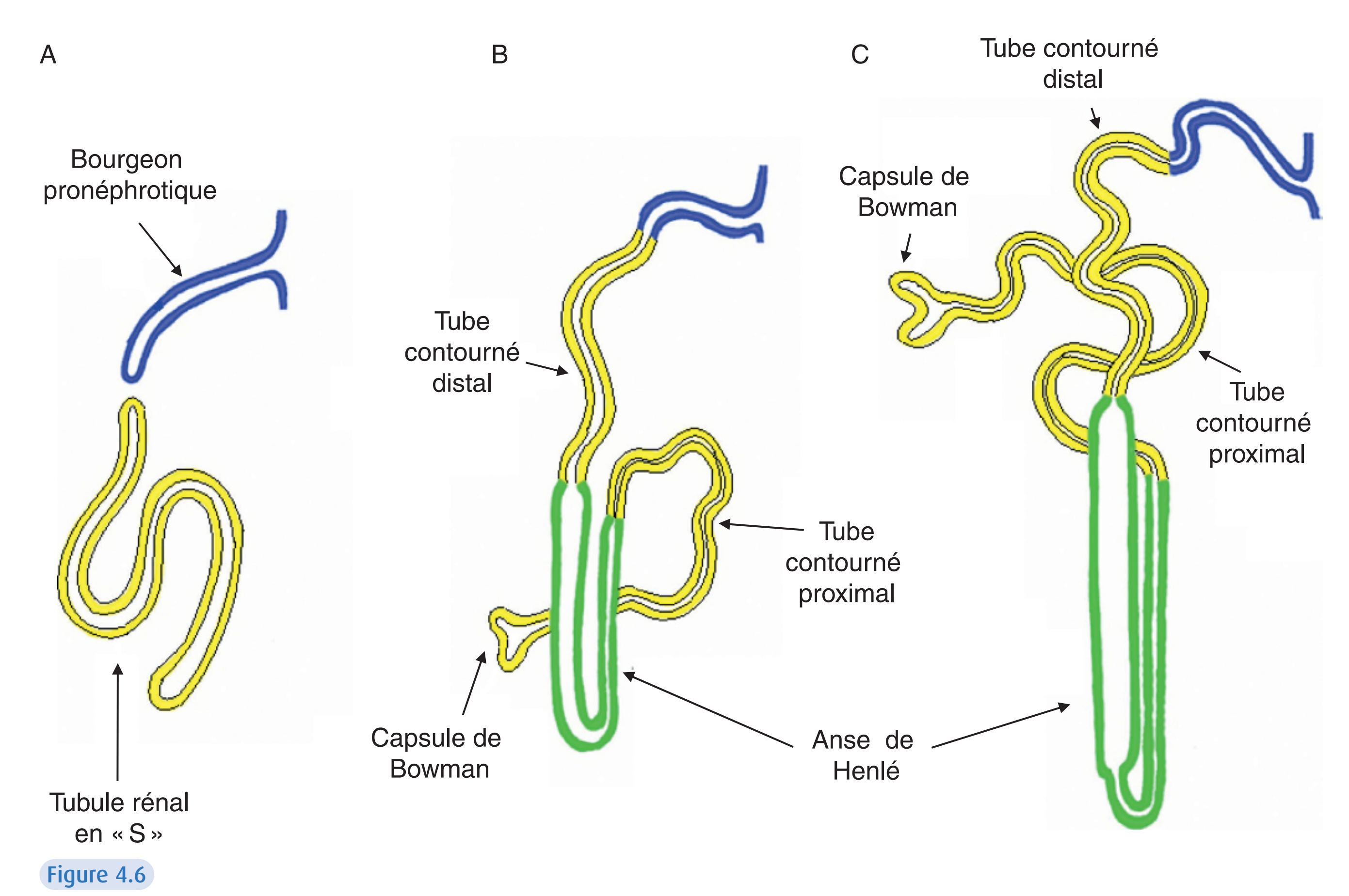



Figure 4.6

**La néphrogenèse du 2e au 4e mois.**
**A, B.** Soudure du bourgeon pronéphrotique et du tubule rénal en « S ». **B, C.** Évolution du tubule rénal en « S » (capsule de Bowman, tube contourné proximal, anse de Henlé et tube contourné distal).
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

efférente (cf. *infra* « Histologie des reins et des voies urinaires »). Le feuillet viscéral réalise une membrane de filtration.

Dans sa version définitive, le néphron (figure 4.7A) est constitué : du corpuscule de Malpighi avec son réseau de capillaires qui dépriment la capsule de Bowman, du tube contourné proximal, de l'anse de Henlé et du tube contourné distal qui s'abouche dans les tubes collecteurs. Il est à noter que le tube contourné distal effectue un retour au voisinage du glomérule : une partie du tube contourné distal se trouve aussi entre les deux branches artérielles glomérulaires. Il y a à ce niveau une différenciation histologique particulière formant la *macula densa*. Le rein est fonctionnel dès la 10e semaine.

Les réseaux vasculaires du rein sont originaux et particuliers (figure 4.7B). L'artère arquée forme un arceau à la base des petits calices et émet des branches : les artères inter-lobulaires au niveau de chaque néphron, l'artériole glomérulaire afférente qui se résout en capillaires glomérulaires, et l'artériole glomérulaire efférente. Ce premier réseau capillaire entre deux artérioles forme le réseau admirable. Le réseau classique, lui, comprend l'artériole glomérulaire efférente qui vient s'épanouir pour réaliser un réseau capillaire péri-tubulaire autour du tube contourné proximal et le long de la branche descendante de Henlé. Le sang est récupéré par une veine arquée. Les branches de l'artériole glomérulaire efférente vont se résoudre en réseau capillaire autour de la branche ascendante de Henlé : elles forment des vaisseaux rectilignes parallèles aux tubes, les *vasa recta* (vaisseaux droits).

## Ascension et rotation des reins

L'ascension des reins a lieu entre la 6e et la 9e semaine du développement. Ils remontent de la région sacrée S1 vers la région lombaire L1 (sous-jacent aux glandes surrénales) en suivant des voies situées de part et d'autre de l'aorte dorsale. Cette remontée se fait passivement, par déroulement

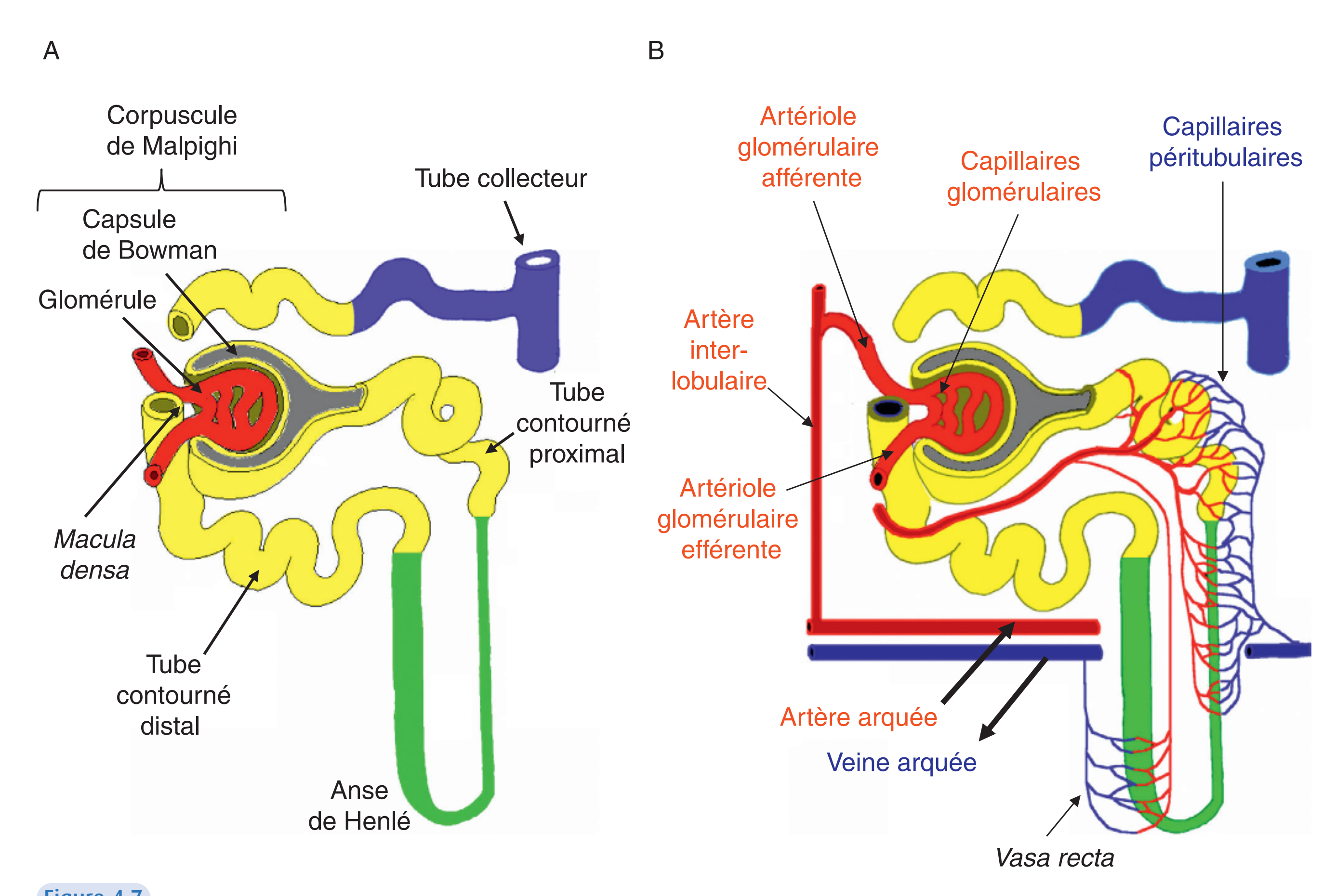



Figure 4.7

**Le néphron.**
**A.** Structure du néphron. **B.** Point de vue vasculaire.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

de l'extrémité inférieure de l'embryon qui laisse les reins remonter vers la fosse lombaire L1.

Simultanément les reins subissent une rotation. En effet, initialement les hiles des reins (dépressions où passe le bourgeon urétéral) sont du côté ventral. Lors de leur progression, les hiles se tournent de 90° vers l'axe de l'embryon lui-même. Les reins du fait de leur remontée changent d'artère segmentaire : ils se déconnectent de leurs artères d'origine pour, niveau par niveau, se rebrancher sur les artères de niveau supérieur et atteindre leur site définitif dans la région lombaire.

## Formation des voies excrétrices basses

Les canaux de Wolff (ou canaux mésonéphrotiques) s'abouchent dans le sinus urogénital qui s'ouvre lui-même dans l'allantoïde (figure 4.8A). Le premier événement est la dilatation des canaux de Wolff au voisinage du sinus urogénital : ils forment deux grandes ampoules dilatées à droite et à gauche au niveau de la zone d'abouchement du canal de Wolff dans le sinus urogénital (figure 4.8B). Par effondrement, les ampoules s'intègrent en arrière dans la paroi vésicale (figure 4.8C). Lors de ce mouvement, les canaux de Wolff sont déplacés vers l'arrière. Il se forme ainsi le trigone vésical (figure 4.8, C et D). La vessie a donc deux origines embryologiques : une origine entoblastique (la principale partie) et une origine mésoblastique (provenant du canal de Wolff). La pointe du trigone vésical s'oriente vers l'urètre, canal d'évacuation des urines stockées dans la vessie. De fait, les canaux de Wolff s'abouchent au niveau de l'urètre. Le pronéphros se trouve maintenant intégré dans la paroi de la vessie.

**NB** : La fermeture du diverticule allantoïdien laisse en place le ligament ombilical médian. L'ouraque, vestige du canal allantoïdien, est un cordon fibreux reliant la vessie à l'ombilic. Il régresse à partir de la 6e semaine et sa fermeture est complète à la naissance.

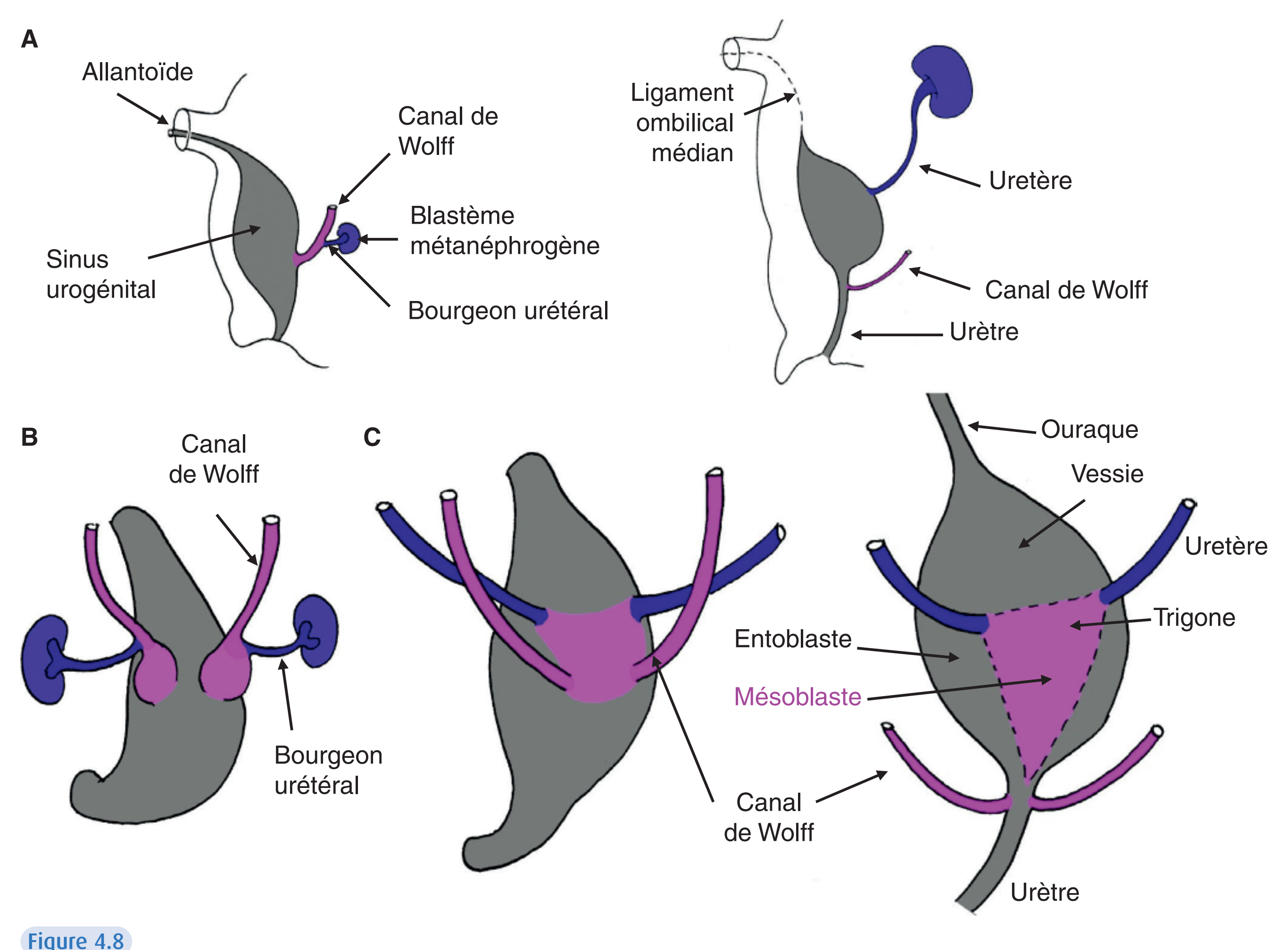



Figure 4.8

**Voies excrétrices basses.**

**A.** Formation des voies excrétrices basses. **B.** Incorporation du canal de Wolff. **C.** Formation du trigone.

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

**Anomalies du développement**

# Malformations rénales

## Malformations rénales et urétérales

### Agénésie rénale bilatérale

Elle correspond à une absence totale des deux reins due à l'absence des bourgeons urétéraux (un cas pour 4 000 à 6 400 naissances). La masse métanéphrogène reste sur place mais ne subit aucune différenciation et dégénère. L'oligohydramnios (quasi-absence de liquide amniotique) et l'hypoplasie pulmonaire en sont deux conséquences. Un oligohydramnios peut être à l'origine d'un ensemble de malformations appelé séquence de Potter. En effet, la compression du fœtus peut entraîner une déformation des membres, une peau sèche et ridée et des anomalies du faciès (asymétrie faciale, nez en « bec de perroquet », oreilles mal implantées). La durée vie du nouveau-né est très limitée (3 ou 4 jours) en raison de l'absence de reins et des problèmes pulmonaires.

### Agénésie rénale unilatérale

Elle correspond à une absence totale d'un seul rein (un cas pour 4 000 à 6 400 naissances), compatible avec la vie car le rein restant développe une hypertrophie compensatoire.

### Reins polykystiques ou polykystose rénale infantile

C'est une maladie génétique récessive autosomique (un cas pour 85 000 naissances), qui se traduit par une hypertrophie des reins souvent accompagnée d'une fibrose hépatique. Sur coupe, ces reins hypertrophiques présentent de grandes cavités kystiques. Sur le plan du développement, il y a absence

de soudure entre le bourgeon urétéral et le tubule en « S ». Il n'y a donc pas d'écoulement de l'urine et celle-ci s'accumule dans le tubule en « S » qui se dilate et prend l'aspect d'un kyste volumineux.

### Duplication et bifidité urétérale

Elle résulte d'une division très rapide et précoce du diverticule urétéral avant même d'être dans la masse métanéphrogène. Il en résulte une fragmentation du rein avec deux uretères parallèles.

### Anomalie du calibre de l'uretère

C'est un calibre irrégulier avec dilatation plus ou importante de l'uretère. Les uretères sont asymétriques.

### Anomalie de migration

#### Ectopie rénale basse

C'est l'absence de migration d'un des reins. Un des reins a bien migré dans la fosse lombaire en position haute mais l'autre rein reste dans sa fosse pelvienne et iliaque en position basse. Il ne rejoint pas la glande surrénale qui se trouve en hauteur. On parle de rein pelvien.

#### Ectopie rénale croisée

Un des deux reins migre dans le mauvais sens, souvent à proximité de l'autre rein. Les reins peuvent se souder.

#### Absence de migration des deux reins

Les reins restent en position basse et fusionnent entre eux. Ils donnent l'aspect d'un rein en fer à cheval.

**Anomalies du développement**

## Malformations vésicales

### Fistule de l'ouraque

Le diverticule allantoïdien reste ouvert. À la naissance, il y a une émission d'urine par l'ombilic.

### Kyste de l'ouraque

Dans le canal de l'ouraque, qui normalement se ferme, il peut y avoir une fermeture partielle qui laisse place à une petite ouverture prenant l'aspect d'un kyste. Ce kyste peut dégénérer chez le nouveau-né.

### Syndrome « *prune belly* »

Ce sont des anomalies qui concernent l'obstruction des voies excrétrices basses (3,8 cas pour 100 000 naissances) : le nouveau-né présente une distension des voies urinaires, l'urine s'accumule dans la vessie sans pouvoir être déversée à l'extérieur avec une distension de la paroi abdominale et une aplasie importante des muscles abdominaux.

# Histologie des reins et des voies urinaires

L'appareil urinaire est constitué des reins (production de l'urine), des uretères (conduction de l'urine dans la vessie), de la vessie (organe de stockage de l'urine) et de l'urètre (organe d'évacuation de l'urine).

## Organisation générale du rein

Le rein contrôle la production et la composition de l'urine. Il joue un rôle dans le processus de filtration (épuration du plasma sanguin), la régulation hydroélectrolytique, le maintien de l'équilibre biochimique interne et a une fonction endocrine (production de deux hormones, l'érythropoïétine et la rénine). Sa structure histologique est en lien avec ces différentes fonctions.

Le rein est un organe plein et ovoïde présentant une dépression latérale, le hile, qui accueille une branche émanant de l'artère rénale. En sortie se trouve la veine rénale. Le rein reçoit les uretères. Sur coupe, le rein montre deux couleurs distinctes : une couleur blanchâtre en périphérie et une couleur marron au centre (figure 4.9). La zone corticale, ou cortex, correspond à la partie claire superficielle. La capsule corticale envoie dans l'espace intérieur les colonnes de Bertin qui s'intercalent entre les lobes. Ces lobes contiennent la zone médullaire, la partie plus foncée, ou medulla (figure 4.9). La structure histologique du rein fœtal est abordée dans les figures 4.10A et 4.10B et renvoie aux notions détaillées *supra* dans la section « Développement de l'appareil urinaire ». Sur coupe, on distingue la pyramide de Malpighi dont le sommet se trouve du côté des bassinets et la base vers le cortex (figures 4.10A et 4.11). Sur la base externe de cette pyramide, deux petites pyramides inversées se dessinent avec leur pointe en direction du cortex : ce sont les pyramides de Ferrein. Les pyramides de Malpighi correspondent aux lobes et les pyramides de Ferrein aux lobules (figures 4.9 et 4.11). Les néphrons se répartissent dans les lobes et les lobules à différents étages. L'urine se déversera successivement dans les papilles, les petits calices, les grands calices, les uretères, la vessie et enfin l'urètre.

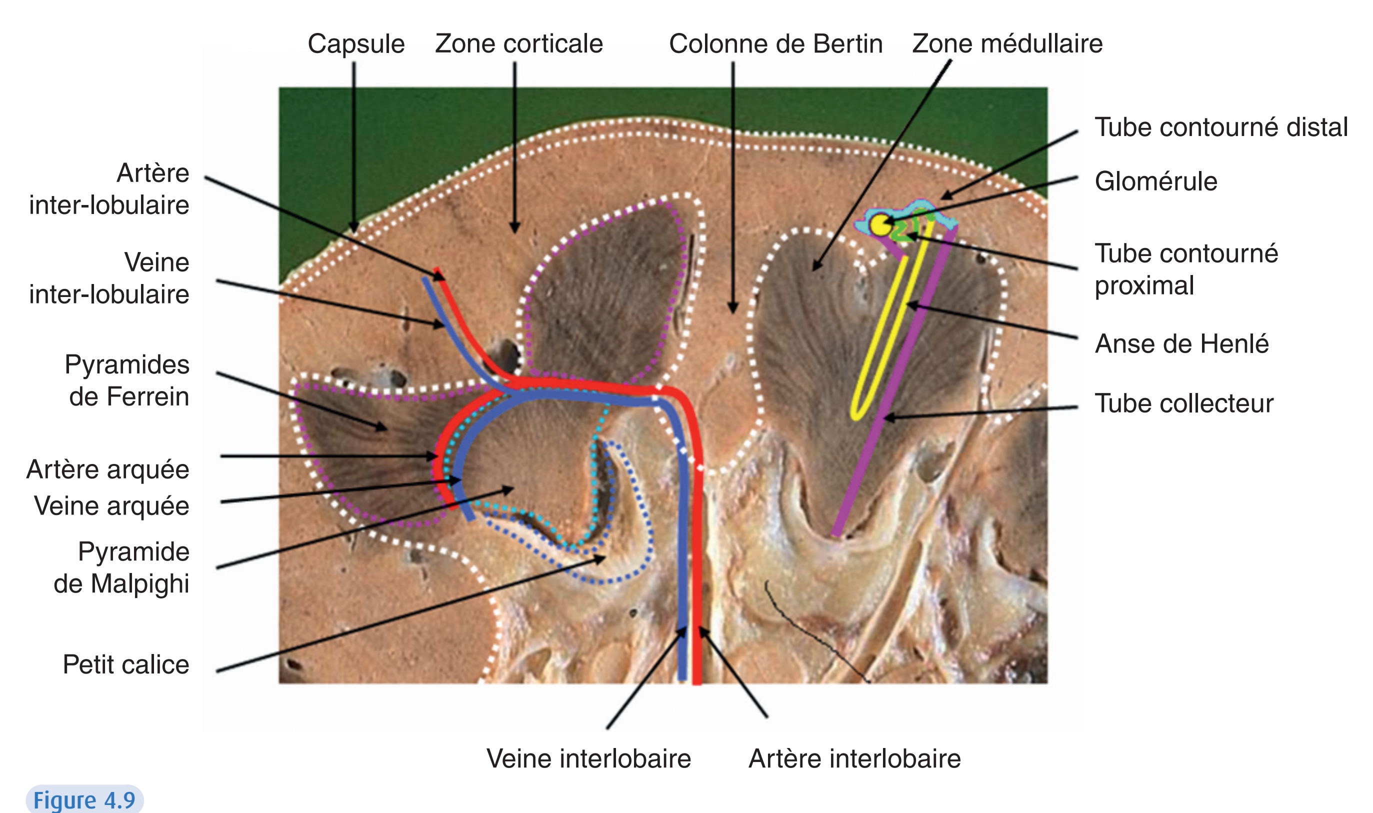



**Figure 4.9**

**Détail d'une coupe longitudinale de rein.**
Organisation histologique générale, voies artérielles, voies veineuses et trajet de l'urine.
*(Photo du Dr Gérard Abadjian, Hôtel Dieu, Beyrouth, Liban et illustration par Damien Schoëvaërt.)*

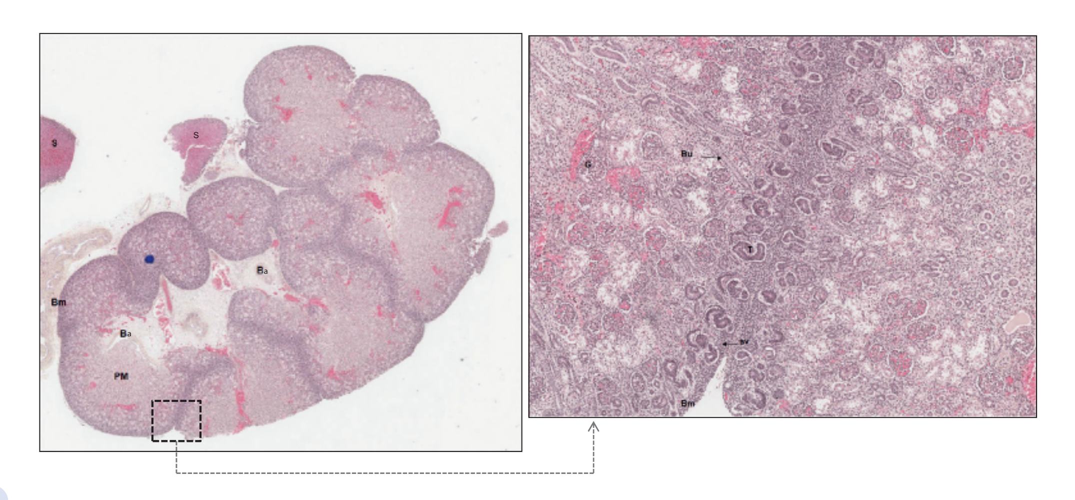



**Figure 4.10**

**Coupe histologique de rein fœtal.**
**A.** Faible grossissement. Ba, bassinet ; Bm, blastème métanéphrogène ; PM, pyramide de Malpighi ; S, glande surrénale. **B.** Fort grossissement. Bu, bourgeon urétéral ; G, glomérule ; sv, sphérule et vésicule ; T, tubule en « S ».
*(Photographies des coupes histologiques par Lucie Tosca.)*

Du point de vue vasculaire, l'artère rénale (branche collatérale importante de l'aorte abdominale) envoie des artères inter-lobaires entre les pyramides de Malpighi (figure 4.9). À la base de cette pyramide, les artères inter-lobaires s'infléchissent pour former des artères arquées. Les artères arquées se trouvent donc entre les pyramides de Malpighi et les pyramides de Ferrein et sont parallèles à la capsule corticale. Partent ensuite de l'artère arquée des artères inter-lobulaires. Les veines inter-lobulaires, les veines arquées et les veines inter-lobaires cheminent parallèlement et se jettent dans la veine rénale.

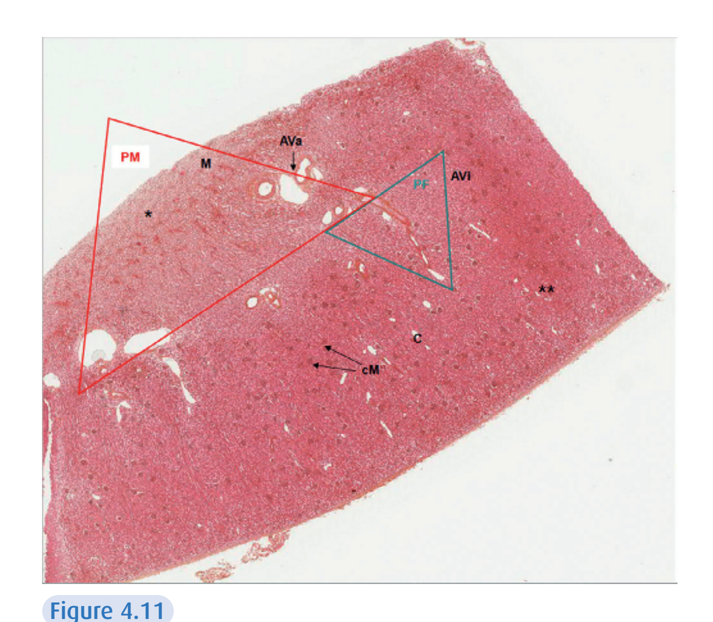



Figure 4.11

**Coupe histologique de rein adulte (faible grossissement).**
* anse de Henlé, tubes collecteur de Bellini ; ** tubes contournés distaux, tubes contournés proximaux ; Ava, artère et veine arquées ; AVi, artère et veine interlobulaires ; C, zone corticale ; cM, corpuscule de Malpighi ; PF, pyramide de Ferrein (lobule) ; PM, pyramide de Malpighi (lobe) ; M, zone médullaire.
*(Photographie de coupe histologique par Lucie Tosca.)*

# Le néphron

Le néphron comprend le corpuscule de Malpighi (unité de filtration), le tube contourné proximal et l'anse de Henlé (branche descendante et branche ascendante), qui se prolongent par le tube contourné distal puis par le tube collecteur de Bellini. Le glomérule est le siège de la filtration et les tubes sont le lieu de la modification du sang (concentration et composition chimique) qui retourne ensuite dans la circulation générale par un second système capillaire (sang oxygéné).

## Le corpuscule de Malpighi

Le corpuscule de Malpighi (figure 4.12A) est composé d'une partie émanant des vaisseaux, le glomérule composé de capillaires glomérulaires pelotonnés, et de la capsule de Bowman (recouvrant le glomérule), cupule tapissée de cellules épithéliales aplaties. On distingue deux pôles, un pôle vasculaire et un pôle urinaire de part et d'autre de la chambre de filtration. La figure 4.13A illustre le pôle vasculaire du corpuscule de Malpighi. Le sang arrive par l'artériole glomérulaire afférente (pôle vasculaire) puis emprunte ce réseau vasculaire glomérulaire, lieu de l'ultrafiltration du sang. Le filtrat s'accumule dans l'espace péri-glomérulaire et est évacué vers le tube contourné proximal. Le sang partiellement filtré quitte le glomérule par l'artériole glomérulaire efférente.

On distingue au niveau de la capsule de Bowman le feuillet viscéral (interne, comportant les podocytes) et le feuillet pariétal (externe) (figure 4.12A). Le feuillet viscéral est étroitement lié au réseau capillaire (figure 4.12B). Les capillaires glomérulaires sont fenêtrés et possèdent une membrane basale épaisse sur laquelle reposent les podocytes, cellules très spécialisées d'origine épithéliale. Le noyau des podocytes est périphérique et de leurs corps cellulaires émanent des processus primaires, grandes prolongations cellulaires orientées longitudinalement par rapport à l'axe vasculaire qui suivent la trajectoire des vaisseaux. De ces processus primaires vont émaner de manière orthogonale des processus secondaires, en direction perpendiculaire qui épousent très étroitement le relief des vaisseaux : ce sont les pédicelles. L'organisation est telle que les podocytes voisins s'imbriquent et réalisent des fentes de filtration. Du côté vasculaire se trouve un mésangium, tissu conjonctif lâche de soutien contenant les cellules mésangiales. Les cellules mésangiales peuvent se contracter et sont douées de phagocytose ; elles entretiennent la lame basale et peuvent se diviser. Elles jouent un rôle important dans le maintien de la membrane de filtration et synthétisent l'endothéline. Ce sont des cellules à noyau arrondi possédant de nombreux prolongements cytoplasmiques (figure 4.12B).

La membrane de filtration se situe entre le compartiment sanguin et le filtrat glomérulaire. La membrane de filtration a une architecturée complexe composée de cellules endothéliales fenêtrées (réalisant des pores de 70 nm de diamètre), d'une membrane basale (très épaisse et riche en fibres de réticuline, en collagène de type IV et en glycosaminoglycanes) et des pédicelles des podocytes. Du côté du compartiment urinaire, les pédicelles sont étroitement associés et ménagent des petites fentes de filtration qui réalisent des diaphragmes de néphrine pouvant s'ouvrir ou se refermer. Cette structure permet une filtration passive due à la pression hydrostatique (environ 55 mm Hg dans la voie sanguine) du côté du compartiment sanguin. Par pression hydrostatique, la plupart des composants du sang (eau, glucose, urée, acide urique, phosphate, créatinine, électrolytes et protéines dont le poids moléculaire est inférieur à 70 kDa) franchissent la membrane de filtration. Le filtrat glomérulaire est donc très riche en composés moléculaires.

La membrane de filtration réalise aussi une barrière anionique. Elle présente en effet deux niveaux de charges négatives : les anions du glycocalyx à la surface des cellules endothéliales et, plus en profondeur, les charges négatives des résidus des glycosaminoglycanes de la membrane basale. Les podocytes présentent quant à eux

A

Pôle vasculaire

Cellules du feuillet pariétal de la capsule de Bowman

Capillaire glomérulaire fenêtré

Pôle urinaire

Artériole glomérulaire afférente

Glomérule

Chambre de filtration

B

Podocyte (cellule du feuillet viscéral de la capsule de Bowman)

Cellules myoépithélioïdes

Filtrat glomérulaire

*Macula densa*

Cellules du lacis

Tube contourné proximal

Tube contourné distal

Mésangium

Artériole glomérulaire efférente

Cellule mésangiale

B

Membrane basale

Podocytes

Capillaire glomérulaire fenêtré

Mésangium

Processus primaire

Cellule mésangiale

Processus secondaire (pédicelle)

Figure 4.12

**Le corpuscule de Malpighi.**

**A.** Structure générale. **B.** Détail du feuillet viscéral de la capsule de Bowman.

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

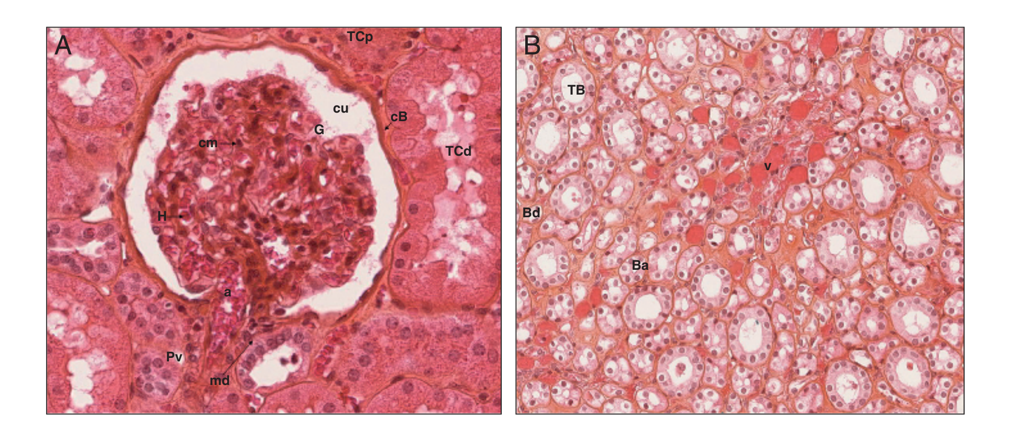



Figure 4.13

**Coupe histologique au niveau du corpuscule de Malpighi et de l'appareil juxtaglomérulaire.**

**A.** Zone corticale. a, artériole; cB, capsule de Bowman; cm, cellule mésangiale; cu, chambre urinaire; G, glomérule; H, hématie; md, *macula densa*; Pv, pôle vasculaire; TCd, tube contourné distal (cellules claires et cubiques, noyaux sphériques); TCp, tube contourné proximal (cellules foncées et prismatiques). **B.** Zone médullaire. Ba, branche ascendante de l'anse de Henlé (grand diamètre, cellules cubiques); Bd, branche descendante de l'anse de Henlé (petit diamètre, cellules pavimenteuses); TB, tubes collecteurs de Bellini (deux types cellulaires : cellules principales et cellules intercalaires); v, *vasa recta*.

*(Photographies des coupes histologiques par Lucie Tosca.)*

un podocalyx (podocalixine qui piège les charges négatives). Ainsi, les molécules chargées positivement passent très facilement cette membrane de filtration (membrane anionique). Au total, c'est 180 litres de sang qui sont filtrés par la membrane de filtration toutes les 24 heures.

## Le tube contourné proximal

Le filtrat urinaire sort du pôle urinaire du glomérule pour emprunter le tube contourné proximal où sa composition est modifiée. En effet, les cellules du tube contourné proximal réabsorbent massivement la plupart des éléments du filtrat. Ce sont des cellules prismatiques (figures 4.14A et 4.13A) présentant à la surface apicale une bordure en brosse (surface d'absorption) et un glycocalyx. Elles présentent latéralement des complexes de jonctions et, à la base de la cellule, des replis membranaires (surface d'échange augmentée) dans lesquels sont logées de nombreuses mitochondries allongées.

Les cellules du tube contourné proximal réabsorbent activement les ions sodium qui, chargés positivement, sont très abondants dans le filtrat glomérulaire. Les ions sodium sont récupérés de manière active par des pompes situées dans les replis de la bordure en brosse et au pôle baso-latéral de la cellule. Le sodium, rejeté dans le liquide tissulaire, est ensuite récupéré dans la voie sanguine. L'eau est réabsorbée par pression osmotique, soit par la voie paracellulaire (*zonula occludens*) soit par la voie intracellulaire (canaux d'aquaporine au pôle apical de la cellule). À son passage, l'eau récupère les ions calcium et potassium. Ainsi, le tube contourné proximal récupère 70 % de l'eau du filtrat glomérulaire.

La réabsorption des substances liposolubles (acides gras) se fait passivement au travers des membranes apicales et baso-latérales de la cellule. Les peptides sont récupérés par pinocytose. L'urée et du glucose sont réabsorbés par des transporteurs membranaires situés à l'apex et à la base de la cellule. De même, les vitamines sont récupérées par transport actif. Par ailleurs, les cellules du tube contourné proximal réalisent une détoxification en rejetant les sels biliaires, les acides gras, les prostaglandines, les catécholamines et la créatinine.

En conclusion, les cellules du tube contourné proximal sont extrêmement actives. Elles se chargent de la réabsorption de la quasi-totalité des éléments du filtrat glomérulaire pour constituer l'urine primitive.

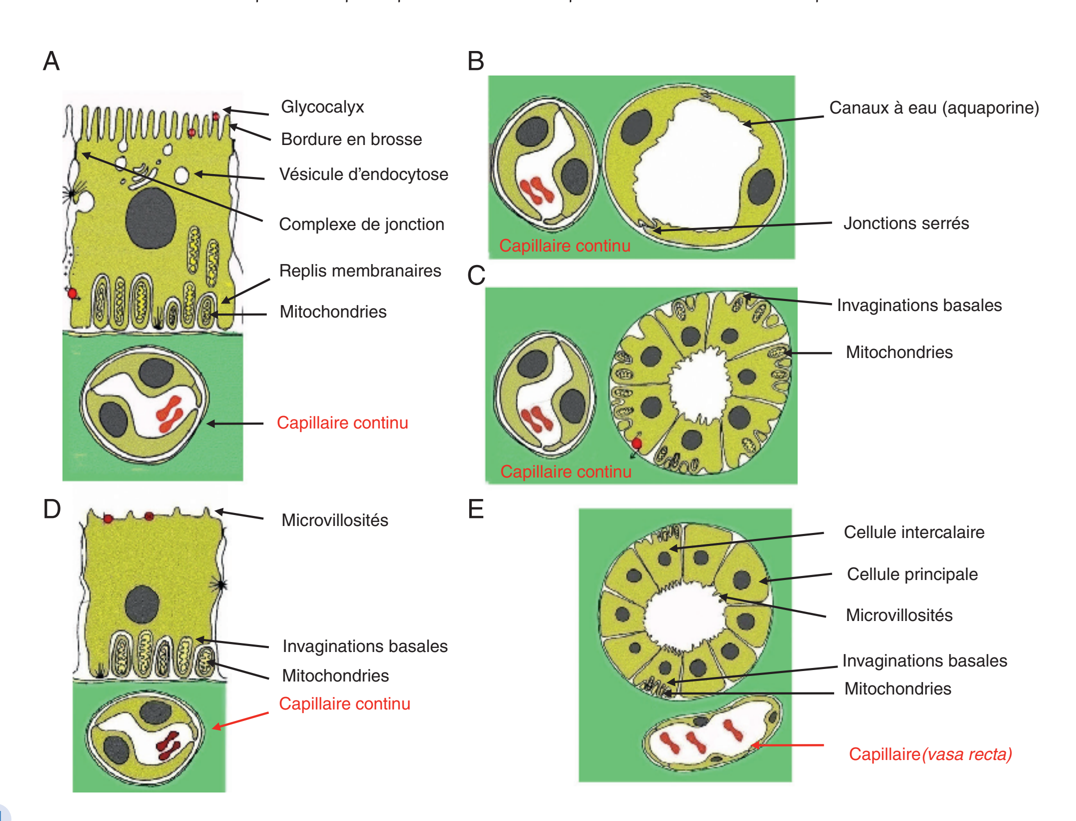



**Figure 4.14**

**Schéma histologique des voies urinaires.**
**A.** Tube contourné proximal. **B.** Branche descendante de l'anse de Henlé. **C.** Branche ascendante de l'anse de Henlé. **D.** Tube contourné distal. **E.** Tube collecteur de Bellini.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

## L'anse de Henlé

L'urine primitive pénètre dans la branche descendante de l'anse de Henlé. Une coupe histologique à ce niveau montre des cellules pavimenteuses (figures 4.14B et 4.13B) dont l'aspect est parfois très proche de celui des vaisseaux. Les cellules sont reliées par des jonctions serrées imperméables et disposent d'un grand nombre de canaux à eau (aquaporine). L'absorption du sodium permet une récupération, par gradient osmotique, de 15 % de l'eau de l'urine primitive. Les cellules de la branche descendante rejettent aussi dans le compartiment urinaire (détoxification) les substances iodées, les colorants, les composants médicamenteux.

L'urine hypo-osmotique pénètre ensuite dans la branche ascendante de l'anse de Henlé. Les cellules de la branche ascendante ressemblent à celles du tube contourné proximal. Cependant, elles sont moins hautes (figures 4.14C et 4.13B). Les cellules possèdent des interdigitations intercellulaires, des petites mitochondries à leur base et des villosités régulières. À proximité se trouvent des capillaires continus et rectilignes, les *vasa recta* (figure 4.13B). La branche ascendante de l'anse de Henlé est une zone active de récupération du sodium. En effet, à ce niveau 25 % du sodium de l'urine primitive repasse dans le compartiment sanguin des *vasa recta*. Cet épithélium a la particularité d'être imperméable. L'eau, ne pouvant pas suivre le mouvement du sodium par effet osmotique, reste séquestrée dans la lumière de la branche ascendante. En conséquence, l'urine devient de plus en plus diluée et hypo-osmotique au fur et à mesure qu'elle remonte dans la branche ascendante.

## Le tube contourné distal

L'urine passe ensuite dans le tube contourné distal tapissé de cellules cubiques présentant quelques microvillosités et des mitochondries intercalées entre des invaginations basales (figures 4.14D et 4.13A).

À ce niveau, les réabsorptions sont régulées en fonction des besoins de l'organisme par le biais d'hormones spécifiques. L'ouverture des pompes à sodium est sous influence de l'aldostérone qui est sécrétée par la corticosurrénale. Le passage du sodium entraîne une réabsorption de l'eau selon le gradient osmotique. L'eau passant dans les vaisseaux augmente le volume sanguin, ce qui se traduit par une tendance à l'hypertension artérielle. L'augmentation du volume sanguin stimule des récepteurs dans les oreillettes qui synthétisent le facteur natriurétique atrial (aussi dénommé auriculine), une hormone qui a la propriété de fermer les canaux sodium. Si l'hypertension est trop élevée, il y a en retour une rétroaction avec fermeture des canaux sodiums du tube contourné distal. L'eau, restant dans le compartiment urinaire avec le sodium, le volume sanguin diminue et la tension artérielle baisse. Par ailleurs, le tube contourné distal est le siège d'une détoxification avec passage de protons et d'ions ammonium.

## Le tube collecteur de Bellini

L'urine sortant du tube contourné distal est récupérée par les tubes collecteurs de Bellini, qui s'orientent de manière rectiligne vers les papilles urinaires. Au niveau de ce tube, les cellules ont un aspect très particulier : elles sont cubiques avec un noyau sphérique très clair (chromatine décondensée) et un nucléole bien visible. Les cellules sont bombées : elles font saillie dans la lumière. On distingue deux types cellulaires : les cellules principales, plus nombreuses et assez claires, qui possèdent de nombreux canaux d'aquaporine, et des cellules intercalaires plus foncées, présentant des invaginations basales avec mitochondries et des microvillosités à l'apex (figures 4.14E et 4.13B). Les vaisseaux qui accompagnent ces tubes sont des *vasa recta* (figures 4.14E et 4.13B).

Au passage de l'urine, un gradient interstitiel se réalise avec une accumulation progressive de l'eau dans le tissu conjonctif avoisinant. Cette eau est aussi récupérée par les *vasa recta*. La composition définitive de l'urine est régulée par l'hypothalamus qui synthétise l'hormone antidiurétique (ADH) (cf. « Hypothalamus et hypophyse » au chapitre 5), dont le rôle est de contrôler la perméabilité de l'épithélium. L'ADH agit au niveau des canaux d'aquaporine des cellules principales en accélérant leur ouverture et permet donc à l'eau de passer dans le compartiment sanguin. Lorsque l'ADH est élevée, l'urine se concentre donc et devient de plus en plus hyperosmotique. Au niveau des rétrocontrôles, la corticosurrénale sécrète l'aldostérone dont le rôle est d'ouvrir les canaux à sodium. Le sodium va ainsi sous l'effet de l'aldostérone être récupéré par l'épithélium et l'eau va suivre le même mouvement, ce qui provoque une augmentation du volume dans le compartiment vasculaire et donc une augmentation de la tension artérielle. L'hypertension étant importante, les oreillettes synthétisent le facteur natriurétique atrial dont la fonction est de fermer les canaux à sodium. L'eau va donc rester dans la lumière du tube collecteur de Bellini et l'urine est alors diluée et plus abondante.

Ainsi, tout le long du trajet des néphrons, les mouvements d'eau sont importants. Ces mouvements sont facilités par un gradient d'osmolarité interstitielle dans le tissu lui-même. Une coopération entre les tubes adjacents permet de coordonner tous ces mouvements d'eau.

## Appareil juxtaglomérulaire

Il existe un autre système dénommé appareil juxtaglomérulaire dont la fonction est de maintenir la pression sanguine et le volume plasmatique. Le tube contourné distal revient vers le corpuscule de Malpighi pour s'enchâsser entre l'artériole glomérulaire afférente et l'artériole glomérulaire efférente (figure 4.12A). L'appareil juxtaglomérulaire est composé des cellules du lacis, de la *macula densa* et des cellules myoépithélioïdes. Les cellules du lacis sont des cellules mésangiales de fonction inconnue occupant une zone triangulaire. Dans la zone qui est en contact avec l'artériole glomérulaire afférente, le tube contourné distal présente une spécialisation de l'épithélium appelée *macula densa* (figure 4.12A). La paroi de l'artériole glomérulaire afférente comporte des cellules myoépithélioïdes (cellules contractiles à activité endocrine, sécrétant la rénine) (figure 4.12A).

Cette structure est le lieu d'une importante régulation (figures 4.15 et 4.16). En cas d'hypertension artérielle (figure 4.15), le volume sanguin augmente ce qui provoque une vasoconstriction de l'artériole glomérulaire afférente. Le débit urinaire diminue. En conséquence, la réabsorption de l'eau va diminuer ainsi que le volume sanguin et le débit cardiaque, d'où une tendance à l'hypotension. Il y a donc un effet de frein qui est réalisé par la vasoconstriction des artérioles glomérulaires afférentes par toute cette cascade d'événements. En cas d'hypotension artérielle (figure 4.16), le volume sanguin diminue au-delà d'un certain seuil provoquant une vasodilatation du muscle lisse de l'artériole glomérulaire afférente et une augmentation du débit urinaire. En parallèle, les cellules myoépithélioïdes qui se trouvent dans cette artériole glomérulaire afférente vont synthétiser une hormone, la rénine. La rénine est nécessaire à la transformation de l'angiontensinogène inactif en angiotensine active, qui a une action spécifique au niveau des artérioles glomérulaires efférentes. L'angiotensine stimule aussi la glande surrénale qui va synthétiser l'aldostérone, ayant elle-même une action sur la branche ascendante de l'anse de Henlé, sur le tube contourné distal et sur le tube collecteur de Bellini en favorisant l'entrée du sodium et le mouvement d'eau. Enfin, l'angiotensine stimule l'hypothalamus qui sécrète l'ADH, laquelle active la réabsorption de l'eau au niveau du tube collecteur de Bellini. Ces événements se conjuguent pour augmenter le volume sanguin. L'eau est récupérée, le débit cardiaque augmente ainsi que la tension artérielle.

Il existe donc des voies mécaniques assez directes par constriction ou dilatation de cette artériole glomérulaire afférente et des voies indirectes qui agissent sur cette artériole glomérulaire efférente et sur les différents niveaux du néphron.

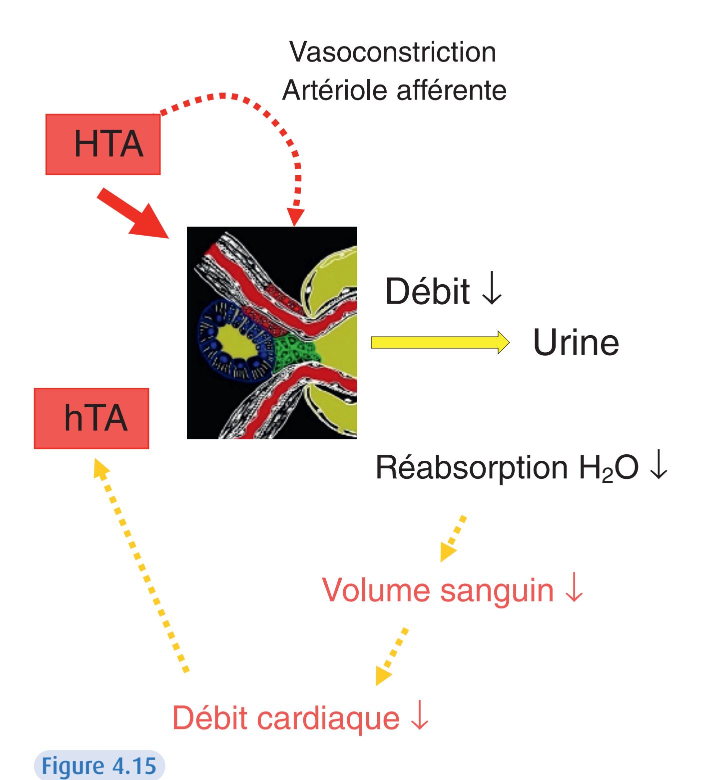



Figure 4.15

**Régulation du volume plasmatique par l'appareil juxtaglomérulaire. Exemple de l'hypertension artérielle.**
HTA, hypertension artérielle ; hTA, hypotension artérielle.

# Les voies urinaires

Les tubes collecteurs de Bellini s'abouchent dans les papilles urinaires situées au sommet de la pyramide de Malpighi. L'urine est évacuée par des conduits sus-vésicaux composés des petits et des grands calices, du bassinet et de l'uretère. Puis l'urine est provisoirement stockée au niveau de la vessie avant son passage au niveau de l'urètre et son émission.

## Calices, bassinets, uretère et vessie

Les tubes collecteurs de Bellini s'abouchent au niveau de la papille urinaire. Les petits calices sont de courts conduits qui s'insèrent au pourtour de la papille. Ils se réunissent par groupe de deux ou quatre pour former les grands calices. Le bassinet leur fait suite et correspond à une dilatation haute de l'uretère. L'uretère achemine l'urine vers la vessie.

Les voies urinaires sus-vésicales et la vessie présentent une unité histologique commune (figures 4.17 et 4.18) avec une augmentation progressive de leur paroi. Elles sont composées :

A

Vasodilatation
Muscle lisse
Artériole afférente

RÉNINE

Activation
des cellules
myoépithélioïdes

hTA

Débit ↑

Urine

B

Angiotensinogène
Hépatocyte

Angiotensine

RÉNINE

hTA

Vasoconstriction
Artériole efférente

Glande surrénale
Aldostérone

Hypothalamus
ADH

Débit ↑

Urine

HTA

NaCl

Branche ascendante de l'anse de Henlé

Tube contourné distal

Tube collecteur de Bellini

Tube collecteur de Bellini

Débit cardiaque ↑

Volume sanguin ↑

Figure 4.16

**Régulation du volume plasmatique par l'appareil juxtaglomérulaire. Exemple de l'hypotension artérielle.**
**A.** Vasodilatation de l'artériole afférente et synthèse de la rénine par les cellules myoépithélioïdes. **B.** Système rénine-angiotensine. HTA, hypertension artérielle; hTA, hypotension artérielle.
*(Source : Lucie Tosca et Damien Schoëvaërt.)*

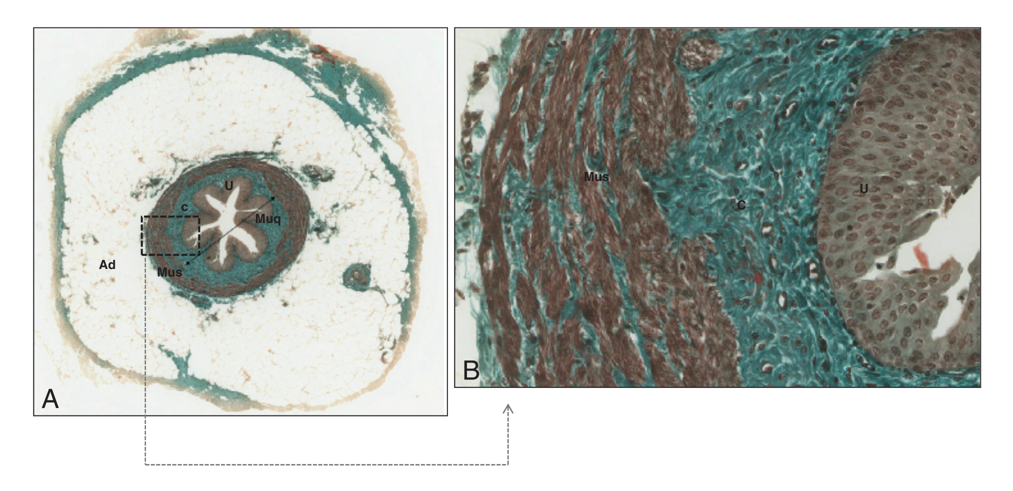



Figure 4.17

**Coupe histologique d'uretère.**
**A.** Faible grossissement. La muqueuse (Muq) est composée d'un urothélium (U) et d'un chorion (C) riche en fibres élastiques. La musculeuse (Mus) est composée d'une longitudinale interne, d'une circulaire moyenne et d'une longitudinale externe. L'adventice (Ad) est composée de fibres élastiques, d'adipocytes, de vaisseaux et de nerfs. **B.** Fort grossissement. C, chorion; Mus, musculeuse; U, urothélium.
*(Photographie de coupe histologique par Lucie Tosca.)*

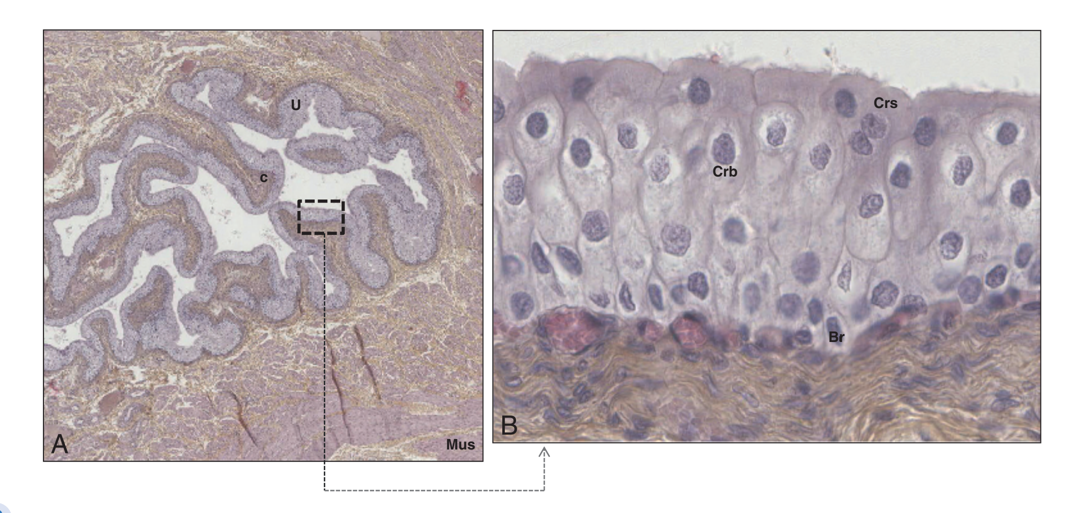



Figure 4.18

**Coupe histologique de la vessie.**
**A.** Faible grossissement. La muqueuse est composée d'un urothélium (U) et d'un chorion (C) riche en fibres élastiques. La musculeuse (Mus), ou muscle détrusor vésical, est composée de fibres musculaires lisses d'organisation plexiforme (noyau unique et central, cellule fusiforme, sans striation). **B.** Fort grossissement. L'urothélium est composé des cellules en raquette superficielles parfois binucléées (Crs), de cellules en raquette basales (Crb) et cellules basales de remplacement (Br).
*(Photographie de coupe histologique par Lucie Tosca.)*

- d'une muqueuse, faite d'un urothélium, reposant sur un chorion riche en fibres élastiques ; l'urothélium est un épithélium pseudo-stratifié dit de transition car sa structure est différente selon la présence ou l'absence de l'urine ;
- d'une musculeuse constituée de cellules musculaires lisses ; cette musculeuse comprend une couche longitudinale interne, une couche circulaire moyenne et, selon le niveau (tiers inférieur de l'uretère), une couche longitudinale externe, l'ensemble formant une structure hélicoïdale ;
- d'une adventice composée de fibres élastiques, d'adipocytes, de vaisseaux et de nerfs.

Cette urine atteint ensuite les papilles urinaires (système collecteur caliciel dans lequel le tube collecteur de Bellini vient s'aboucher) qui se trouvent tout à fait au sommet de la pyramide de Malpighi. La papille urinaire est orientée vers la cavité pyélocalicielle dont le feuillet pariétal est constitué d'un urothélium. L'urine définitive est riche en eau (95 %), $Na^+$, $K^+$, $Cl^-$, P, $Mg^{2+}$, phosphates, sulfates, déchets azotés, urée, acide urique, créatinine et bicarbonates. Elle est stockée dans la vessie.

La vessie se caractérise par l'épaisseur de son urothélium qui présente quelques particularités (figure 4.18, A et B). Il est composé de cellules en raquette amarrées à la membrane basale par des hémidesmosomes. Les cellules en raquette superficielles sont souvent binucléées et reliées entre elles par des systèmes de jonction. Elles possèdent sous leur membrane plasmique des réserves de surface sous forme de vésicules remplies d'uroplakine. Cette protéine a la propriété de se déplier lorsqu'elle se trouve en surface. Lorsque la vessie se remplit, les vésicules se rapprochent de la surface de l'urothélium, fusionnent avec celui-ci ce qui libère l'uroplakine. Inversement, lorsque la vessie se vide, les plaques d'uroplakine se replient à l'intérieur du cytoplasme. Cette propriété particulière de la membrane apicale et les mouvements des cellules en raquette profondes qui n'ont pas de jonctions donnent à l'urothélium vésical de grandes capacités de distension en présence d'urine, légitimant sa définition d'épithélium de transition (figure 4.18B). En profondeur, l'urothélium contient cellules basales de remplacement.

## L'urètre

L'urètre a pour fonction de conduire l'urine de la vessie vers l'extérieur de l'organisme. Il présente des différences selon le sexe. L'urètre masculin est un conduit commun à l'urine et au sperme. Il comprend l'urètre prostatique, l'urètre membraneux et l'urètre pénien. L'urètre féminin est purement urinaire. Quel que soit le sexe, la paroi de l'urètre est composée d'un épithélium de type urinaire, d'un épithélium prismatique stratifié puis d'un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé, d'une musculeuse composée de deux couches et d'une adventice (cf. « Appareil génital masculin » au chapitre 8).



## L'ESSENTIEL À RETENIR

- L'appareil urinaire est constitué des reins (production de l'urine), des uretères (conduction de l'urine dans la vessie), de la vessie (organe de stockage de l'urine) et de l'urètre (organe d'évacuation de l'urine).
- Le système urinaire permet l'équilibre électrolytique et aqueux des liquides corporels. Le système urinaire a pour origine embryologique le mésoblaste intermédiaire. Le développement implique la mise en place transitoire puis la régression ou le remaniement de trois paires de reins successifs : pronéphros, mésonéphros et métanéphros. Le mésonéphros est déjà fonctionnel grâce aux néphrons et est drainé par le canal de Wolff (ou canal mésonéphrotique). Le métanéphros constitue le rein définitif.
- Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein. Il est constitué du corpuscule de Malpighi (unité de filtration en lien avec un premier système capillaire) et du système tubulaire (tube contourné proximal, branche descendante et branche ascendante de l'anse de Henlé, tube contourné distal et tube collecteur de Bellini ; en lien avec un second système capillaire). Le glomérule permet une ultrafiltration du sang grâce à une barrière de filtration polyanionique. Le filtrat glomérulaire emprunte ensuite le système tubulaire, lieu de réabsorption et d'excrétion. Le système tubulaire contrôle la concentration finale de l'urine.

## ENTRAÎNEMENT 4 **QCM**

### QCM 1

Concernant la formation des reins :

**A** Le pronéphros aboutit à la formation de néphrons fonctionnels.
**B** Le mésonéphros disparaît avant le pronéphros.
**C** Le bourgeon urétéral provient du métanéphros.
**D** L'extrémité des tubules en « S » donne la capsule de Bowman.
**E** Les tubules en « S » se soudent aux bourgeons urétéraux.

### QCM 2

La branche descendante de l'anse de Henlé :

**A** Fait suite au tube contourné distal.
**B** Est tapissée d'épithélium imperméable à l'eau.
**C** Est tapissée par un épithélium cilié.
**D** Est irrigué par un réseau admirable.
**E** Est accompagnée de *vasa recta*.

### QCM 3

Le tube contourné distal :

**A** Fait suite à la branche descendante de l'anse de Henlé.
**B** Est tapissé par un épithélium pseudo-stratifié.
**C** Est insensible à la concentration d'aldostérone.
**D** Participe à la formation de l'appareil juxtaglomérulaire.
**E** Est accompagné de *vasa recta*.

### QCM 4

L'agénésie rénale bilatérale se traduit par :

**A** Un oligoamnios.
**B** Une asymétrie faciale.
**C** Un nez en « bec de perroquet ».
**D** Des oreilles mal implantées.
**E** Une hyperplasie pulmonaire.

### QCM 5

La néphrogenèse est caractérisée par :

**A** La division dichotomique du bourgeon urétéral.
**B** La fragmentation de la coiffe métanéphrogène.
**C** La formation de tubules en « S » à partir du bourgeon urétéral.
**D** L'ouverture des tubules en « S » dans les tubes urétéraux.
**E** La dilatation des extrémités des tubules en « S ».

### QCM 6

Les podocytes :

**A** Tapissent le feuillet viscéral de la capsule de Bowman.
**B** Reposent sur une membrane basale.
**C** Sont accompagnés de capillaires continus.
**D** Présentent des cils.
**E** Sont recouverts de podocalixine.

### QCM 7

Concernant le tube collecteur de Bellini :

**A** Il fait suite à la branche ascendante de Henlé.
**B** Il est tapissé par un épithélium urinaire.
**C** Son épithélium est imperméable à l'eau.
**D** Il est insensible à la concentration d'aldostérone.
**E** Il est accompagné de *vasa recta*.

### QCM 8

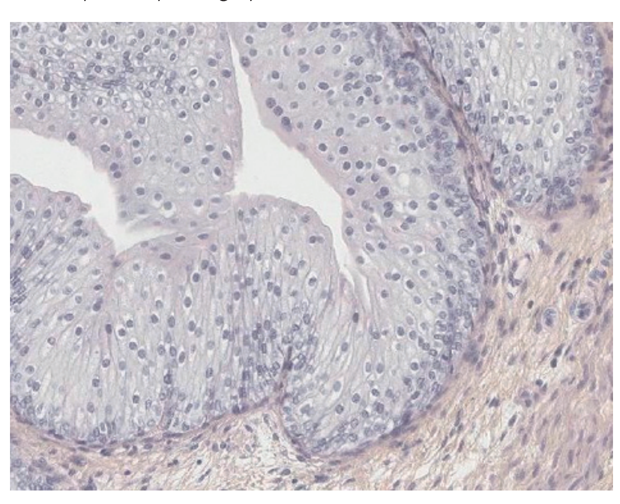
Concernant l'appareil juxtaglomérulaire :

**A** Les cellules myoépithéloïdes sont localisées dans l'artère efférente.
**B** Les cellules myoépithéloïdes sont insensibles à la pression artérielle.
**C** Les cellules myoépithéloïdes sécrètent la rénine.

**D** La *macula densa* est une différenciation du tube contourné distal.
**E** Les cellules du lacis sont localisées dans la paroi artérielle.

## QCM 9

Où est prise la photographie ci-dessous ?



Au niveau de :
**A** L'estomac.
**B** La zone ano-rectale.
**C** La vessie.
**D** L'œsophage.
**E** L'épiderme.

## QCM 10

Où est prise la photographie ci-dessous ?



Au niveau de :
**A** La vessie.
**B** La trompe utérine.
**C** L'uretère.
**D** L'urètre.
**E** L'épididyme.

Chapitre 5

# Système endocrinien

PLAN DU CHAPITRE

# Le complexe neuroendocrine hypothalamo-hypophysaire

Le neurone est l'unité morphofonctionnelle du tissu nerveux. Il reçoit des influx par les dendrites et génère une impulsion le long de l'axone qu'il transmet au moyen de neurotransmetteurs vers un neurone cible. Il existe cependant des neurones neurosécréteurs qui, à côté de cette fonction, sont capables de sécréter des hormones comme des cellules endocrines. Cette double fonction est à l'origine d'un complexe essentiel pour l'organisme situé au niveau du cerveau et hautement régulé par l'organisme lui-même. Le propos de cette section est de décrire ce système neuroendocrinien central où cellules neurosécrétrices et cellules endocrines coexistent tout en optimisant leurs communications et en modulant leurs effets. L'hypothalamus est le principal centre de régulation des fonctions physiologiques de l'organisme. C'est le centre récepteur, coordinateur et effecteur chez tous les vertébrés. Avec l'hypophyse il forme un complexe, le complexe hypothalamo-hypophysaire, essentiel pour l'organisme (figure 5.1). Ces deux éléments sont reliés l'un à l'autre aussi bien au niveau embryologique qu'aux niveaux structural et fonctionnel et font partie du système neuroendocrinien. L'étude histologique du complexe hypothalamo-hypophysaire illustre bien les différents types de relations qui existent entre les cellules neurosécrétrices de l'hypothalamus et les cellules endocrines de l'hypophyse. C'est pour toutes ces raisons que l'hypothalamus et l'hypophyse sont regroupés dans une section intitulée « Le complexe neuroendocrine hypothalamo-hypophysaire ».

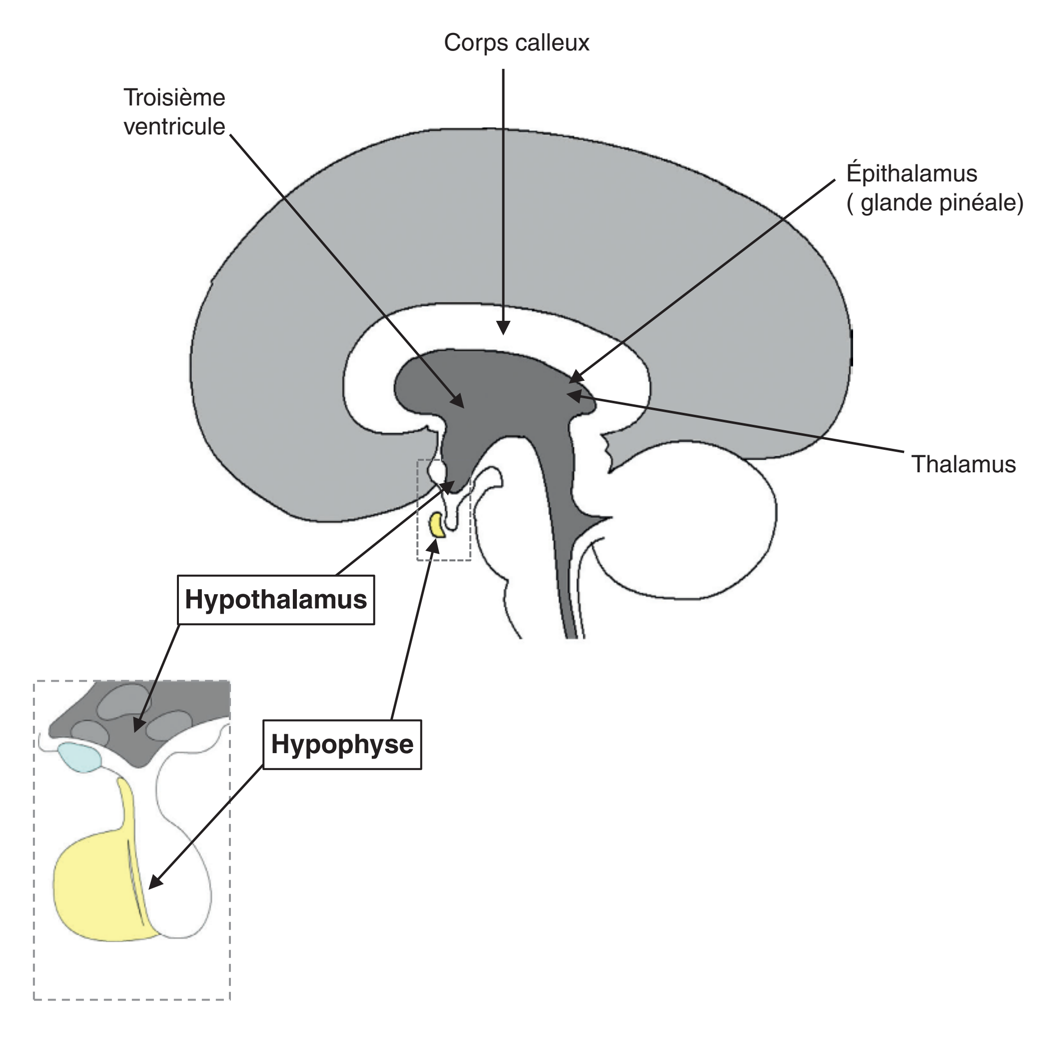



Figure 5.1

**Localisation de l'hypothalamus et de l'hypophyse chez l'adulte.**
Coupe sagittale médiane de l'encéphale. Le diencéphale forme les parois du troisième ventricule. Il est formé de trois structures : l'épithalamus, le thalamus et l'hypothalamus. L'infundibulum est une extension de l'hypothalamus qui le relie à l'hypophyse.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

# Embryologie du complexe hypothalamo-hypophysaire

## Développement de l'hypothalamus

Le développement de l'hypothalamus se fait avec le développement du diencéphale.

### Formation du diencéphale

Au 25e jour du développement, alors que le neuropore antérieur est encore ouvert, il se forme trois vésicules séparées par deux sillons dans la partie antérieure du tube neural (figure 5.2A). La première vésicule, ou prosencéphale, se subdivise vers le 32e jour en télencéphale et en diencéphale, à l'origine du cerveau proprement dit (figure 5.2B). Les deux vésicules télencéphaliques se développent au début du 2e mois et seront à l'origine des hémisphères cérébraux. Elles encercleront la partie caudale du prosencéphale, qui correspond au diencéphale.

### Formation de l'hypothalamus

Les dérivés dorsaux du diencéphale (correspondant à la partie dorsale des lames alaires) formant le toit de la vésicule diencéphalique seront à l'origine de la glande pinéale (ou épiphyse), tandis que les dérivés latéraux (correspondant à la partie latérale des lames alaires) donneront le thalamus et l'hypothalamus (figure 5.2C). Des neurones migrent dans l'hypothalamus durant l'embryogenèse et certains corps cellulaires de neurones s'y concentrent, pour former des noyaux végétatifs qui contrôlent les systèmes sympathique et parasympathique médullaires et sécrètent des hormones (neurosécrétion). En arrière et ventralement, les tubercules mamillaires relient l'hypothalamus aux structures supérieures du rhinencéphale et aux structures inférieures du tronc cérébral, alors qu'en avant l'hypothalamus est limité par le chiasma optique.

### Relation avec la neurohypophyse

Avant que le cerveau antérieur ne se referme, le plancher du futur diencéphale donne naissance aux ébauches nerveuses de l'œil, les vésicules optiques (figure 5.2, A et B). Puis ce plancher se déprime entre ces deux ébauches et prend la forme d'un entonnoir, l'infundibulum. La portion effilée de celui-ci donnera naissance au lobe postérieur de l'hypophyse.

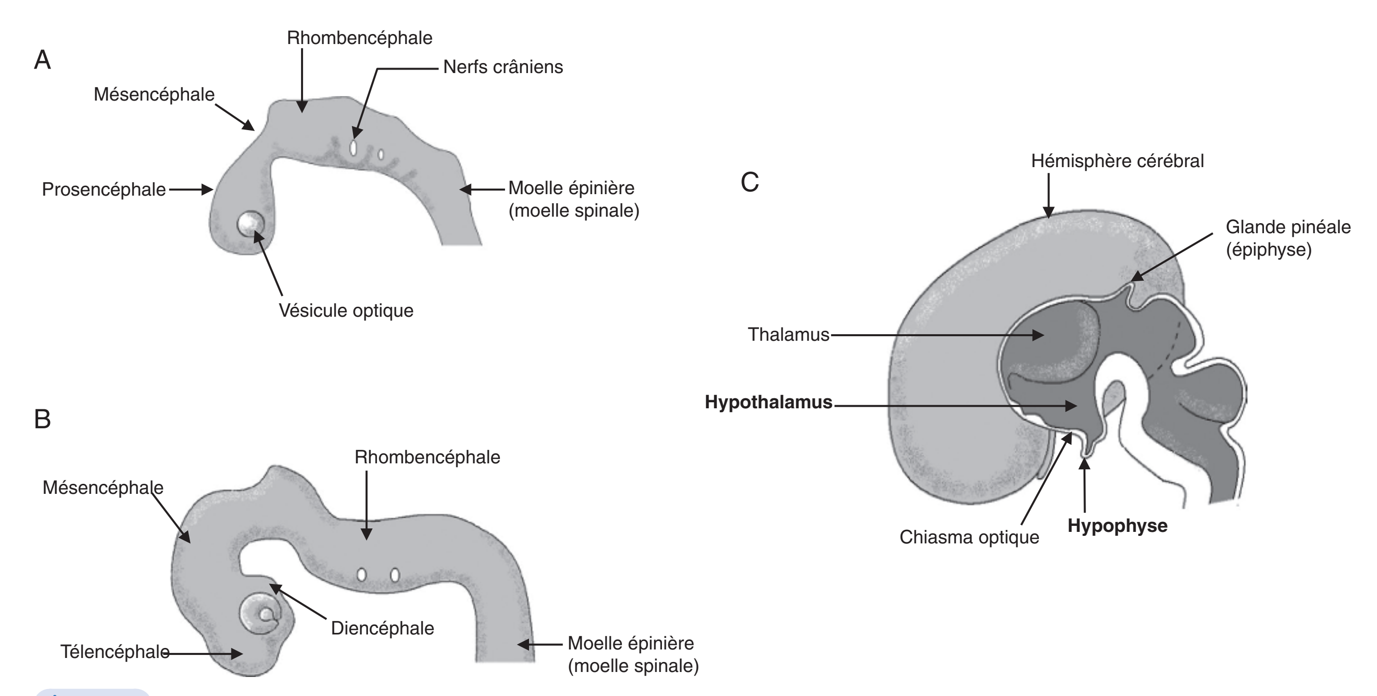



Figure 5.2

**Formation du diencéphale.**

**A.** Embryon humain d'environ 28 jours. À 28 jours, le tube neural antérieur est formé de trois vésicules : le prosencéphale, le mésencéphale et le rhombencéphale. **B.** Embryon humain d'environ 36 jours. À 36 jours, le prosencéphale, à l'origine du cerveau, est formé de deux vésicules télencéphaliques. La partie caudale du prosencéphale reste impaire et forme le diencéphale. **C.** Embryon humain d'environ 48 jours. À 48 jours, une coupe sagittale au niveau du diencéphale montre dorsalement l'épiphyse (ou glande pinéale), le thalamus et l'hypothalamus.

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

Anomalies du développement

## Syndrome de Kallmann

Entre la 6e et la 16e semaine du développement, les neurones à GnRH, qui font partie de l'axe gonadotrope (cf. *infra* «Hypothalamus» et «Noyaux parvicellulaires») se forment à partir de l'épithélium olfactif et migrent en suivant le trajet des nerfs olfactifs. C'est au niveau de l'hypothalamus que ces neurones prennent leur fonction neurosécrétrice. Le syndrome de Kallmann est caractérisé par l'association d'une anosmie (absence d'odorat) et d'un hypogonadisme hypogonadotrope. Cette association s'explique par une anomalie génétique qui touche le système olfactif chez l'embryon : les neurones à GnRH ne peuvent migrer vers l'hypothalamus et restent bloqués dans la région nasale.

# Développement de l'hypophyse

L'hypophyse est composée de deux parties d'origine très différente, une partie glandulaire et une partie nerveuse. La partie glandulaire provient d'une évagination vers le haut de l'épithélium revêtant la voûte du stomodaeum, et la partie nerveuse provient d'une évagination vers le bas du plancher du troisième ventricule. L'ébauche glandulaire se situe en avant de l'ébauche nerveuse et sera induite la première au niveau de l'extrémité antérieure du système chordal.

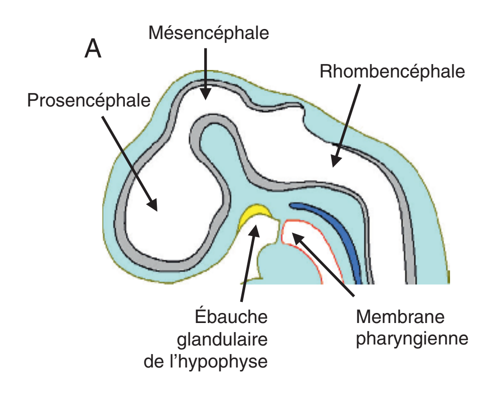
## Ébauche glandulaire, ou adénohypophyse

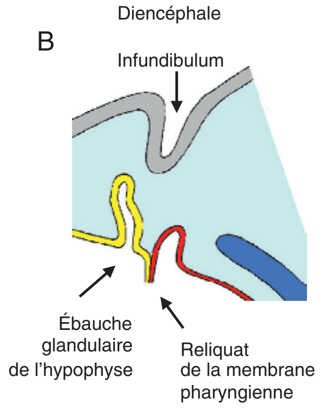
Vers le 21e jour du développement, c'est-à-dire au stade sept somites, les cellules de l'épiblaste situées en avant de la membrane pharyngienne deviennent prismatiques et, par multiplication, elles s'enfoncent en direction du diencéphale (figure 5.3A et B), formant la poche de Rathke (figure 5.3, B et C). La poche de Rathke est rattachée à la voûte stomodéale par le pédicule pharyngo-hypophysaire. Celui-ci s'oblitère et disparaît en général à un mois et demi (figure 5.3C). La cavité de la poche de Rathke devient très étroite et donnera la fente hypophysaire. La paroi antérieure de la poche de Rathke prolifère rapidement pour donner le lobe antérieur de l'hypophyse, qui est volumineux (figure 5.3D). Elle est séparée en deux compartiments par une cloison cellulaire médiane qui prolifère vers le haut pour donner le lobe tubéral. La paroi postérieure de la poche de Rathke se développe très peu chez l'Homme et donnera le lobe intermédiaire accolé à la neurohypophyse. Ce lobe intermédiaire disparaît progressivement à la puberté.

Ainsi, la poche de Rathke donne naissance à l'hypophyse antérieure, ou adénohypophyse, qui comprend trois éléments : le lobe antérieur, le lobe tubéral et le lobe intermédiaire (figure 5.3E).

## Ébauche nerveuse, ou neurohypophyse

Le plancher du troisième ventricule se déprime entre les ébauches nerveuses de l'œil vers le 40e jour du développement, donnant naissance à l'infundibulum qui s'enfonce progressivement vers l'ébauche glandulaire (figure 5.3B). Son extrémité ventrale forme un diverticule qui s'épaissit, le lobe postérieur. Ainsi, la neurohypophyse comprend l'infundibulum (éminence médiane et tige infundibulaire) et le lobe postérieur. Vers le 4e mois, des cellules névrogliques, les pituicytes, apparaissent dans ce lobe. La neurohypophyse est ensuite colonisée par les axones amyéliniques venant des noyaux hypothalamiques. L'ensemble de ces axones formera le tractus hypothalamo-hypophysaire, vecteur de la neurosécrétion.



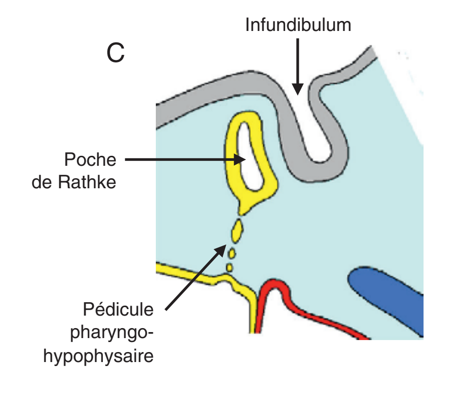




Figure 5.3

**Formation de l'hypophyse.**

**A.** Embryon humain d'environ 22 jours. L'ébauche glandulaire de l'hypophyse (ou adénohypophyse) apparaît sous forme d'un épaississement de l'épithélium revêtant la voûte du stomodaeum en avant de la membrane pharyngienne. **B.** Embryon humain d'environ 42 jours. L'ébauche glandulaire de l'hypophyse s'invagine et s'enfonce en direction du diencéphale. Le plancher du diencéphale s'évagine vers le bas, en arrière de l'ébauche glandulaire. Il sera à l'origine de l'infundibulum. **C.** Embryon humain d'environ 60 jours. L'ébauche glandulaire de l'hypophyse forme la poche de Rathke. Celle-ci se détache du pédicule pharyngo-hypophysaire qui s'oblitère.

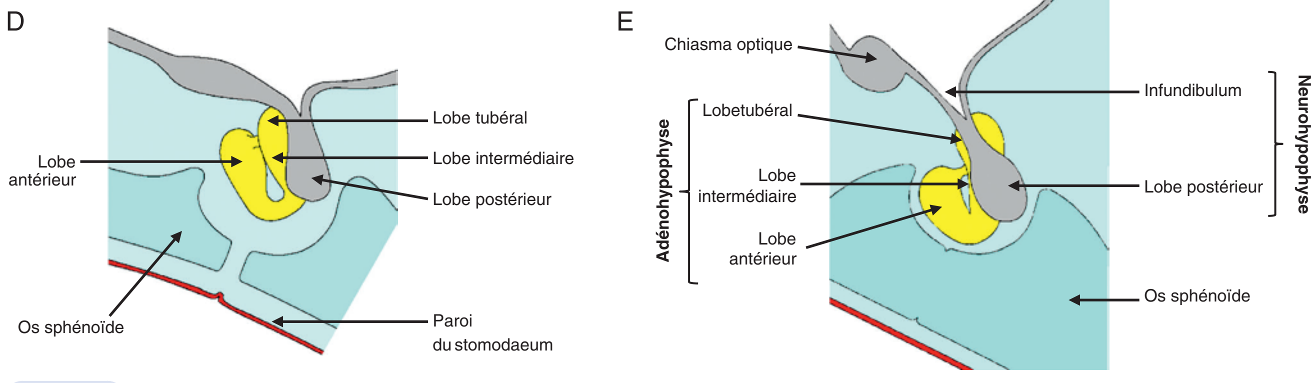



**Figure 5.3**

**Suite.**
**D.** Fœtus humain d'environ 2 mois. La paroi antérieure de la poche de Rathke prolifère rapidement pour devenir le lobe antérieur.
**E.** Fœtus humain d'environ 3 mois. Le lobe antérieur forme la plus grande partie de l'adénohypophyse. La portion supérieure de l'ébauche glandulaire prolifère vers le haut et ceinture l'ébauche nerveuse pour former le lobe tubéral. La paroi postérieure de l'ébauche glandulaire, qui deviendra le lobe intermédiaire, se développe très peu chez l'Homme. La neurohypophyse est formée de l'infundibulum et du lobe postérieur.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

### Inductions réciproques

La formation de l'hypophyse est sous la dépendance principale de la chorde et de la plaque préchordale. Celles-ci induisent l'ébauche glandulaire, puis l'ébauche nerveuse.

# Histologie du complexe hypothalamo-hypophysaire

## Hypothalamus

L'hypothalamus forme les parties latérales et le plancher du diencéphale. Il est limité à l'avant par le chiasma optique et à l'arrière par les tubercules mamillaires (figure 5.4). Il pèse 4 g et contient des neurones qui, à côté de leur fonction purement nerveuse, fabriquent des hormones.

Les corps cellulaires des cellules neurosécrétrices sont regroupés pour former des noyaux. En fonction de la taille des cellules nerveuses, on distingue les noyaux parvicellulaires (petits neurones) et les noyaux magnocellulaires (grands neurones).

### Noyaux parvicellulaires

Les noyaux parvicellulaires sont dispersés dans l'hypothalamus. Ils correspondent à des cellules neurosécrétrices sécrétant des hormones peptidiques qui stimulent ou inhibent spécifiquement la sécrétion des hormones adénohypophysaires. Les hormones stimulantes sont appelées *Releasing Hormones* (RH), *Releasing Factor* (RF) ou libérines. Les hormones qui inhibent sont dénommées *Inhibing Hormones* (IH), *Inhibing Factor* (IF) ou statines. Les hormones sont stockées dans l'éminence médiane en arrière de la barrière hémato-méningée. Parmi celles-ci citons :

- l'hormone de libération de la corticotrophine, ou *Corticotrophin Releasing Hormone* (CRH), qui va agir sur les cellules corticotropes de l'adénohypophyse en les stimulant ;
- la *Growth Hormone Releasing Hormone* (GHRH) et la somatostatine, ou *Somatostatin Release Inhibiting Hormone* (SRIH), qui agissent au niveau des cellules somatotropes de l'hypophyse soit en stimulant, soit en inhibant leurs sécrétions ;
- l'hormone de libération de la TSH, ou *Thyrotropin Releasing Hormone* (TRH), qui stimule la sécrétion des cellules thyréotropes ;
- l'hormone de libération des gonadotrophines, ou *Gonadotrophin Releasing Hormone* (GnRH), qui agit au niveau des cellules gonadotropes en les stimulant ;
- enfin, les facteurs de libération de la prolactine, ou *Prolactin Releasing Factors* (PRF), et la TRH qui stimulent les cellules à prolactine. Les cellules à prolactine sont surtout inhibées par la dopamine, ou *Prolactin Inhibiting Factor* (PIF).

Figure 5.4

**Hypothalamus et hypophyse.**
L'hypothalamus est limité en avant par le chiasma optique et en arrière par les corps mamillaires. Les noyaux parvicellulaires sont dispersés dans l'hypothalamus, alors que les noyaux magnocellulaires sont concentrés dans les zones supra-optiques et paraventriculaires. L'hypophyse comprend : l'adénohypophyse formée du lobe antérieur, du lobe intermédiaire et du lobe tubéral ; la neurohypophyse qui comprend l'éminence médiane, la tige infundibulaire et le lobe postérieur. Lobe tubérale, éminence médiane et tige infundibulaire forment la tige pituitaire.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

La diffusion de ces facteurs se fait de façon pulsatile. Elle est contrôlée par les hormones des glandes endocrines cibles mais également par de nombreux éléments provenant du cerveau.

## Noyaux magnocellulaires

Les noyaux magnocellulaires sont concentrés dans deux zones de l'hypothalamus : le noyau supra-optique et le noyau paraventriculaire. Ils contiennent les corps cellulaires de neurones très allongés : leurs axones traversent l'éminence médiane, la tige infundibulaire et se terminent dans le lobe postérieur de l'hypophyse où ils déchargent leurs neurosécrétions au niveau des capillaires. Les hormones synthétisées par ces neurones sont la vasopressine, ou hormone antidiurétique (ADH, *Antidiuretic Hormone*), et l'ocytocine.

Contrairement aux hormones sécrétées par les noyaux parvicellulaires, ces hormones agissent directement sur les organes cibles : ce sont des neurohormones effectrices.

Il existe par ailleurs un ensemble de fibres qui relient les noyaux aux régions avoisinantes (voies afférentes, voies efférentes nerveuses).

# Hypophyse

L'hypophyse, ou glande pituitaire, se situe dans la selle turcique de l'os sphénoïde. Elle mesure 1 cm de long et pèse 0,5 g. L'hypophyse comprend deux parties (figure 5.4) :

- une partie antérieure, l'adénohypophyse ;
- une partie postérieure, la neurohypophyse.

Elle est reliée anatomiquement, histologiquement et de façon fonctionnelle à l'hypothalamus au niveau de la tige pituitaire qui comprend le lobe tubéral de l'adénohypophyse, l'éminence médiane et la tige infundibulaire de la neurohypophyse.

## Adénohypophyse

L'adénohypophyse est une glande endocrine. L'activation et l'inhibition de ses cellules dépendent des facteurs RH ou IH produits par l'hypothalamus. Ces facteurs stockés dans l'éminence médiane arrivent à l'adénohypophyse par un système porte.

### *Notion de système porte hypothalamo-hypophysaire*

Un système porte veineux (ou système admirable veineux) désigne une partie d'un système circulatoire sanguin qui

relie deux réseaux de capillaires veineux (figure 5.5). Les artères hypophysaires supérieures, provenant de l'artère carotide interne, irriguent l'éminence médiane et la partie supérieure de la tige infundibulaire. Ces artères donnent naissance à un plexus capillaire primaire de capillaires fenestrés au niveau de la tige pituitaire. De ces capillaires naissent des veinules puis des veines portes. Plusieurs veines portes alimentent le réseau capillaire secondaire localisé au niveau de l'adénohypophyse et qui se poursuit par la veine jugulaire interne. Ce système porte transporte les facteurs RH ou IH provenant de l'hypothalamus, qui se fixent aux récepteurs correspondants au niveau des cellules endocrines du lobe antérieur de l'hypophyse et déclenchent l'activation ou l'inhibition de la sécrétion hormonale.

Ainsi, en favorisant la sécrétion d'une faible quantité de RH ou IH, le système porte veineux court-circuite la circulation générale et permet le transport direct et donc plus efficace des hormones hypothalamiques stimulantes et inhibitrices depuis l'éminence médiane jusqu'à l'hypophyse antérieure. Il permet de plus le transport des hormones de l'hypophyse antérieure vers la circulation générale. Ce système ne concerne que l'adénohypophyse.

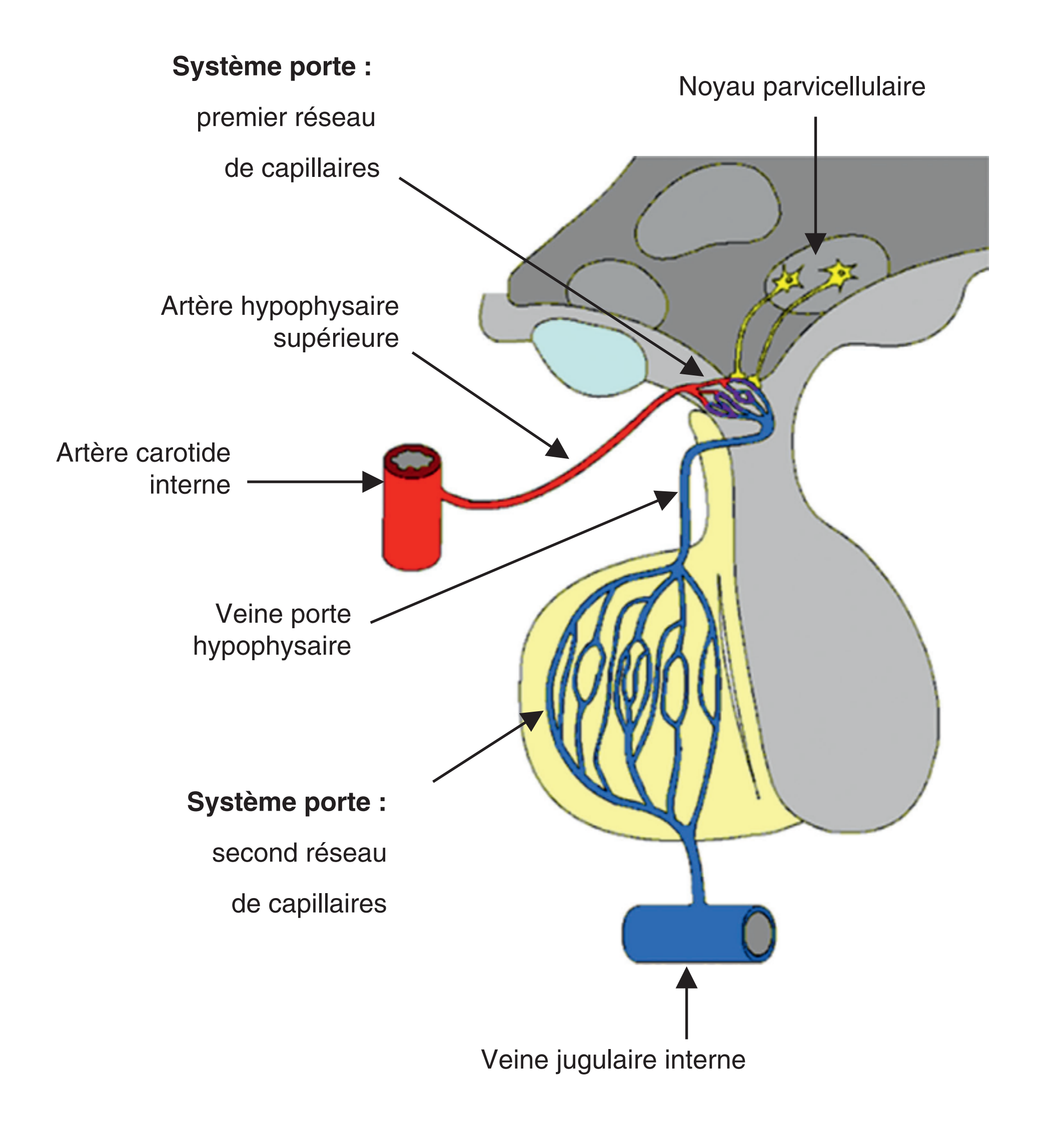



**Figure 5.5**

**Relations entre les cellules neurosécrétrices de l'hypothalamus, le système porte et les cellules endocrines de l'adénohypophyse.**
L'artère hypophysaire supérieure, issue de l'artère carotide interne, donne naissance au premier réseau capillaire du système porte qui irrigue l'éminence médiane et la partie supérieure de la tige infundibulaire. La veine porte qui lui fait suite se résout en un second réseau capillaire au niveau de l'adénohypophyse avant de rejoindre la veine jugulaire interne. Les cellules neurosécrétrices des noyaux parvicellulaires de l'hypothalamus déversent leurs sécrétions dans l'éminence médiane au niveau du premier réseau capillaire du système porte.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

## *Histologie de l'adénohypophyse*

L'adénohypophyse comprend le lobe antérieur, le lobe intermédiaire et le lobe tubéral (figure 5.6).

### Lobe antérieur

Il correspond à 75 % de l'adénohypophyse. C'est une glande endocrine de structure trabéculée qui comprend des cellules endocrines classiques en relation avec des capillaires fenestrés appartenant au second plexus capillaire du système porte (figure 5.7) et un tissu conjonctif peu abondant composé principalement de fibroblastes synthétisant de la réticuline.

Le lobe antérieur contient des cellules définies soit par leur absence de coloration (chromophobes) soit par leurs affinités tinctoriales (chromophiles, basophiles et acidophiles) (figures 5.6 et 5.7). Les cellules chromophobes, dépourvues de grains de sécrétion, regroupent les cellules folliculo-stellaires, des cellules glandulaires qui ne sont pas en activité et des cellules glandulaires dégranulées. Les cellules chromophiles sont les plus nombreuses. La coloration par l'acide periodique-réactif de Schiff a mis en évidence les radicaux glucidiques et ainsi a permis de différencier les hormones glycoprotéiques des hormones purement polypeptidiques ou protéiques. De plus, l'utilisation d'anticorps marqués contre les différentes hormones a permis de préciser la localisation de l'hormone synthétisée.

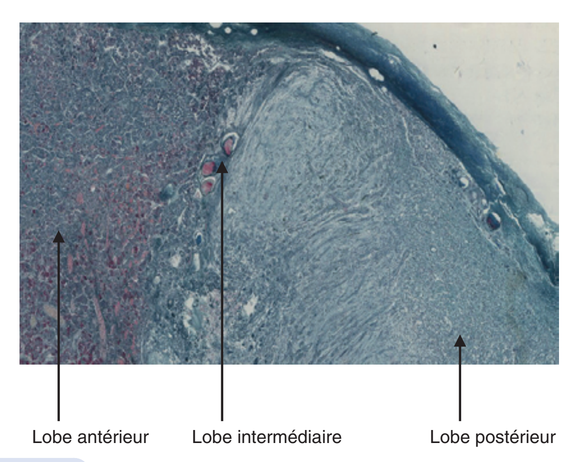



**Figure 5.6**

**Coupe histologique de l'hypophyse.**
Sur cette coupe de l'hypophyse, le lobe antérieur est situé à gauche, le lobe intermédiaire au centre, et le lobe postérieur à droite.
*(Photographie de la coupe histologique par Anne-Marie Courtot.)*

#### Cellules produisant des hormones glycoprotéiques

Ces cellules comprennent (figure 5.8) :

- les cellules gonadotropes, secrétant les hormones folliculo-stimulante et lutéinisante (*Follicle Stimulating Hormone*, FSH ; *Luteinizing Hormone*, LH) ;
- les cellules thyréotropes, qui sécrètent l'hormone thyréotrope (*Thyroid Stimulating Hormone*, TSH).

Les cellules gonadotropes correspondent à 10 % des cellules de l'hypophyse antérieure et sont plus nombreuses dans la partie médiane de la glande. Les cellules gonadotropes forment un seul type cellulaire qui sécrète à la fois FSH et LH, qui sont des glycoprotéines d'environ 30 kDa. Ces glycoprotéines, stimulées par GnRH hypothalamique, stimulent à leur tour les fonctions exocrines et endocrines des gonades dans les deux sexes. Elles se lient, chez la femme, à des récepteurs présents sur les cellules de la thèque interne et de la granulosa. La FSH stimule le développement des follicules ovariens et la sécrétion d'œstrogène et la LH agit sur la seconde phase du cycle menstruel et au niveau du corps jaune. Chez l'homme, ces hormones se lient à des récepteurs présents sur les cellules de Leydig et sur les cellules de Sertoli : la FSH stimule la spermatogenèse et la LH stimule la sécrétion de testostérone.

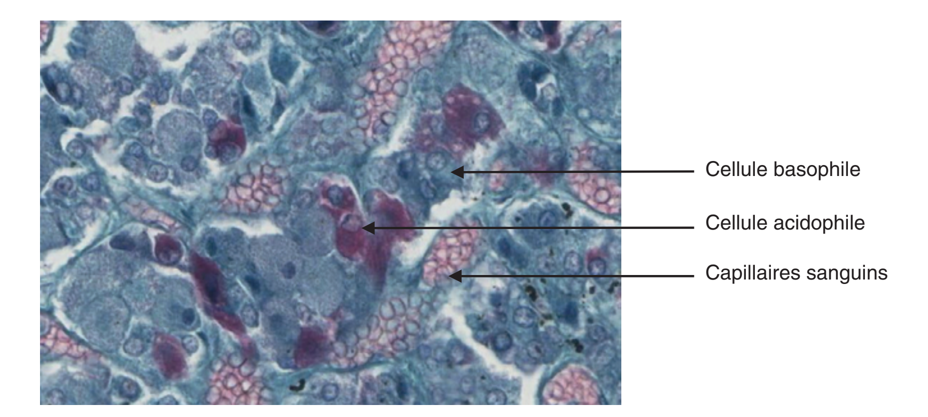



**Figure 5.7**

**Coupe histologique de l'adénohypophyse.**
La coupe concerne le lobe antérieur de l'hypophyse. Sur cette coupe, les cellules endocrines acidophiles sont colorées en rose et les cellules basophiles sont colorées en bleu. De nombreux éléments vasculaires (caractérisés par la présence de globules rouges) appartenant au second plexus capillaire du système porte sont présents.
*(Photographie de la coupe histologique par Anne-Marie Courtot.)*

**Pathologie**

Une baisse de la sécrétion des gonadotrophines peut être à l'origine d'une infertilité aussi bien chez l'homme que chez la femme. La castration est à l'origine d'une augmentation de FSH et de LH, ce qui entraîne une hypertrophie des cellules gonadotropes.

Les cellules thyréotropes sont les moins abondantes des cellules adénohypophysaires. Elles secrètent l'hormone thyréotrope, ou thyréotrophine (TSH). La TSH est une glycoprotéine d'environ 28 kDa qui provoque la croissance de la thyroïde et se fixe au niveau des cellules épithéliales folliculaires thyroïdiennes, produisant la sécrétion des hormones T3 et T4. La TSH est stimulée par un peptide hypothalamique, TRH, qui lui-même est inhibé par l'hormone thyroïdienne T3.

**Pathologie**

Un déficit en TSH est à l'origine d'une hypothyroïdie qui entraîne une diminution de la température corporelle et un ralentissement du métabolisme de base.

### Cellules produisant des hormones polypeptidiques

Les cellules produisant des hormones polypeptidiques et protéiques comprennent les cellules somatotropes, qui sont très abondantes chez l'Homme et qui sécrètent l'hormone de croissance (GH), les cellules sécrétant la prolactine (PRL) et les cellules corticotropes qui sécrètent principalement l'hormone adréno-corticotrope (ACTH) (figure 5.8).

Ainsi, parmi les six hormones sécrétées par l'hypophyse, la GH et la PRL agissent sur des éléments non endocriniens; la FSH, la LH, l'ACTH et la TSH sont des stimulines, c'est-à-dire qu'elles régulent la sécrétion d'autres glandes endocrines.

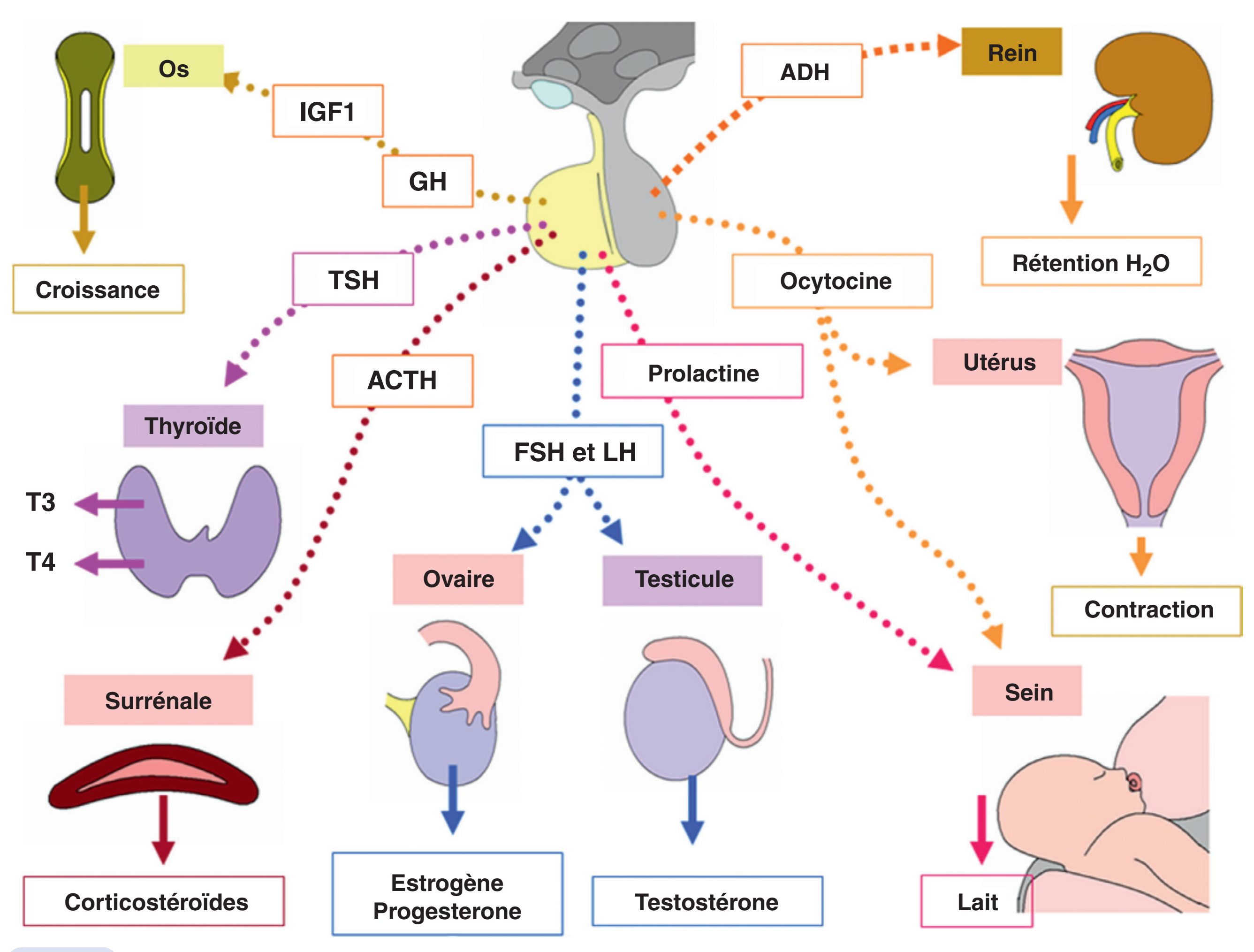



Figure 5.8

**Hormones produites par l'hypophyse et leurs actions sur les organes cibles.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

Les cellules somatotropes sont les cellules les plus nombreuses de l'adénohypophyse (50 % de l'ensemble des cellules). Elles sont localisées dans les régions postéro-latérales du lobe antérieur. Elles sont riches en réticulum endoplasmique granulaire, en appareil de Golgi et elles contiennent de nombreux grains de sécrétion. Elles produisent l'hormone de croissance GH qui est une holoprotéine de 22 kDa. Cette hormone contrôle le taux de protéine de toutes les cellules de l'organisme et elle stimule la production d'*Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1) par les hépatocytes. Par cette action, elles régulent plus particulièrement la croissance osseuse et l'hypertrophie des chondrocytes au niveau des cartilages de conjugaison. La GHRH hypothalamique stimule sa synthèse, alors que la somatostatine hypothalamique et le glucose dans le sang ont des effets inhibiteurs.

**Pathologie**

L'insuffisance de GH peut provoquer un retard de croissance chez l'enfant; son excès lors d'un adénome hypophysaire peut provoquer le gigantisme hypophysaire par le développement excessif des cartilages de conjugaison chez l'enfant et l'acromégalie par le développement excessif des cartilages et des os membraneux chez l'adulte.

Les cellules à prolactine sont peu nombreuses et produisent la prolactine qui est une holoprotéine de 25 kDa. Leur contrôle se fait essentiellement par inhibition par le PIF, facteur hypothalamique correspondant à la dopamine. La levée de cette inhibition par le PIF et l'activation des facteurs hypothalamiques tels que le facteur de libération de la prolactine (PRF) exercent un effet stimulant sur la libération de la prolactine. La prolactine stimule la croissance de la glande mammaire, provoque et maintient la sécrétion lactée. La sécrétion des cellules à prolactine augmente de façon considérable au cours de la gestation et au cours du *post-partum*.

**Pathologie**

Les tumeurs de l'hypophyse peuvent provoquer une hypersécrétion de prolactine qui perturbe l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cette hypersécrétion peut conduire à une baisse de gonadotrophines entraînant une diminution de la fertilité chez l'homme et même une stérilité chez la femme.

Les **cellules corticotropes** sécrètent l'ACTH. L'ACTH, aussi appelée corticotrophine, est une protéine de 39 acides aminés acides (4,5 kDa). Cette hormone agit au niveau des zones fasciculée et réticulée du cortex surrénalien en stimulant la production d'hormones stéroïdes; elle agit également en augmentant la pigmentation de la peau et la lipolyse. La stimulation de la sécrétion d'ACTH se fait grâce à un facteur hypothalamique, le CRH. Son inhibition se produit lorsque le taux sanguin de cortisol est élevé.

**Pathologie**

La maladie de Cushing correspond à une augmentation significative d'ACTH provenant d'un adénome hypophysaire. Elle s'accompagne d'une production accrue de cortisol par la zone fasciculée du cortex de la surrénale, d'une obésité, d'une ostéoporose et d'une atrophie musculaire.

### Lobe intermédiaire

Le lobe intermédiaire est situé en arrière du lobe antérieur et en avant de la neurohypophyse. Il est issu de la partie postérieure de la poche de Rathke. Dans l'espèce humaine, il n'existe pas de véritable lobe intermédiaire mais une zone kystique contenant quelques cellules glandulaires (figure 5.6).

### Lobe tubéral

Le lobe tubéral est très réduit chez l'homme. Il entoure l'infundibulum de la neurohypophyse. C'est une zone vascularisée qui contient des cellules chromophobes et quelques cellules glandulaires chromophiles.

## Neurohypophyse

La neurohypophyse est une expansion de l'hypothalamus. Elle comprend : l'éminence médiane, la tige infundibulaire et le lobe postérieur de l'hypophyse (figure 5.4). Elle transporte, stocke et libère les hormones provenant des noyaux magnocellulaires de l'hypothalamus dans le réseau sanguin situé à son niveau. Contrairement à l'adénohypophyse, le réseau sanguin de la neurohypophyse ne présente pas de particularités : les artères hypophysaires inférieures, branches de l'artère carotide interne, se ramifient en un réseau de capillaires fenestrés qui débouchent dans des veines hypophysaires. Ces veines rejoignent la veine jugulaire interne (figure 5.9A). La neurohypophyse doit son originalité à l'absence de barrière hémato-encéphalique : en effet les hormones produites par ces neurones sont synthétisées dans l'hypothalamus et sont déversées à son niveau dans la circulation sanguine générale (figure 5.9B).

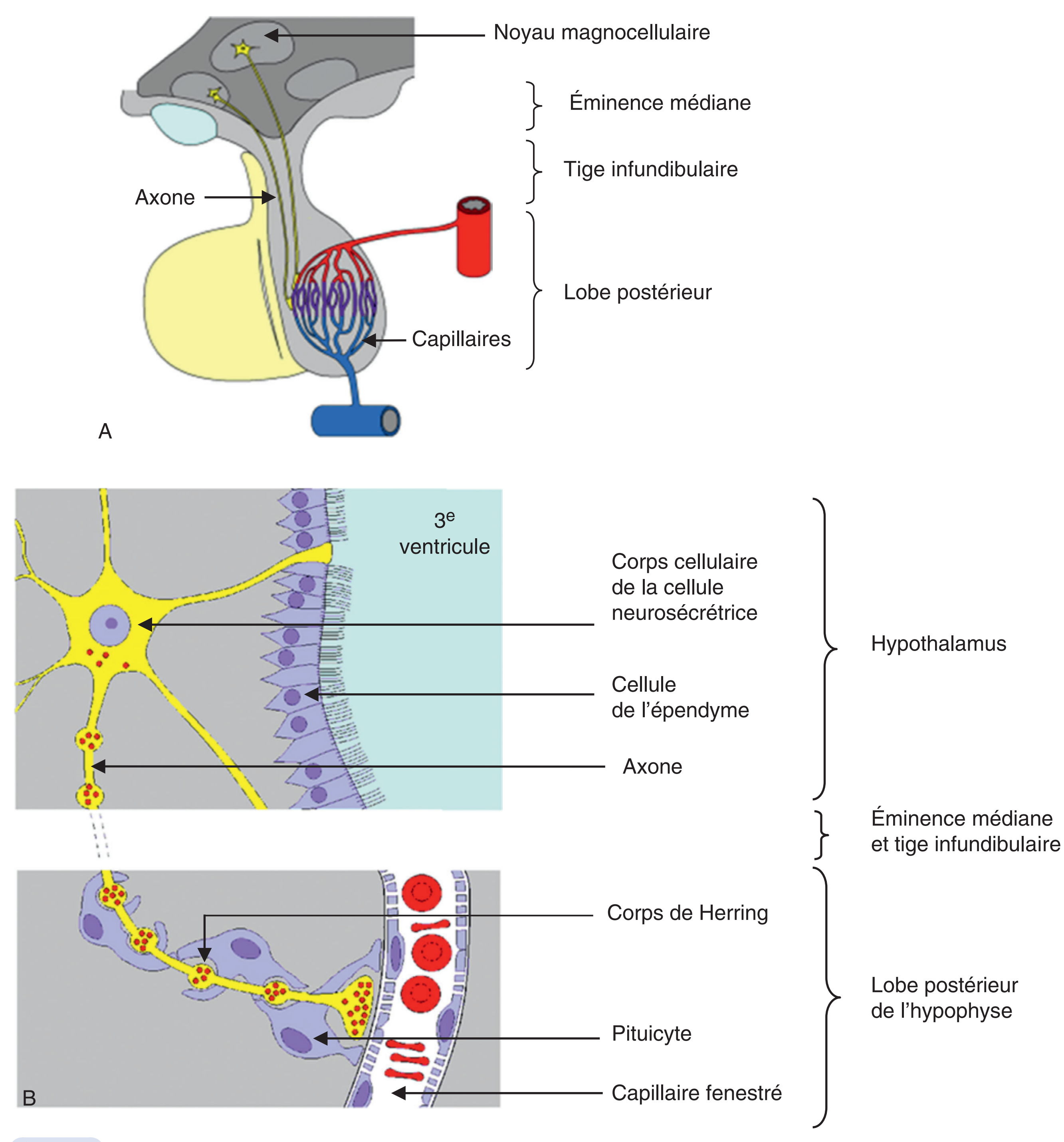



Figure 5.9

**Neurohypophyse.**

**A.** Relations entre les cellules nerveuses et la circulation. Les corps cellulaires des cellules neurosécrétrices sont situés dans les noyaux supra-optique et paraventriculaire de l'hypothalamus. Leurs axones non myélinisés passent dans l'éminence médiane puis dans la tige infundibulaire pour se terminer au niveau des capillaires fenestrés du lobe postérieur de l'hypophyse. **B.** Neurohypophyse : détail des relations entre la cellule neurosécrétrice, le pituicyte et le capillaire fenestré. Les sécrétions sont concentrées dans les axones sous forme de corps de Herring. Le pituicyte favorise la libération des hormones dans les capillaires fenestrés.

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

C'est un tissu nerveux contenant des axones amyéliniques de neurones neuroendocrines et, au niveau du lobe postérieur, des cellules gliales appelées pituicytes et des capillaires fenestrés (figure 5.10). Les hormones de la neurohypophyse sont des peptides de neuf acides aminés. Elles sont tout d'abord liées à des protéines vectrices, les neurophysines (neurophysine 1 pour l'ocytocine, neurophysine 2 pour l'ADH), puis secondairement clivées. Leur transport axonal se fait grâce aux neurotubules. Les hormones sont stockées dans des renflements caractéristiques dénommés corps de Herring puis libérées dans les capillaires fenestrés à l'aide des pituicytes. Elles agissent directement au niveau de leurs cellules cibles (figure 5.8).

### Ocytocine

L'ocytocine (figure 5.8) est synthétisée par les neurones des noyaux paraventriculaires et libérée en réponse à la dilatation du vagin, du col de l'utérus, mais sa cible principale est l'utérus gravide : en effet le nombre des récepteurs de l'ocytocine qui sont situés sur la membrane plasmique des myocytes augmente en fin de grossesse. L'ocytocine participe à la contraction de l'utérus pendant le travail. L'ocytocine est également impliquée dans l'éjection du lait lors de l'allaitement : la stimulation du mamelon par le nourrisson envoie des influx nerveux qui provoquent la synthèse d'ocytocine au niveau des noyaux paraventriculaires. L'ocytocine libérée stimule les cellules myoépithéliales de la glande mammaire, provoquant l'éjection de lait.

### Hormone antidiurétique

L'ADH (figure 5.8) est synthétisée par les noyaux supraoptiques et libérée en réponse à une augmentation de l'osmolarité du sang. Grâce à son action, les cellules cibles, situées au niveau des tubes collecteurs de Bellini des reins, réabsorbent l'eau en plus grande quantité, ce qui modifie l'osmolarité du compartiment sanguin et la composition de l'urine.

**Pathologie**

Le diabète insipide peut survenir lorsque la synthèse d'ADH est nulle ou très faible. Ce déficit peut être dû à un traumatisme, une tumeur ou une destruction auto-immune. Les patients peuvent excréter jusqu'à 20 litres d'urine par 24 heures. Inversement, l'ADH à fortes doses peut provoquer une contraction de la musculature lisse vasculaire au niveau des artérioles, ce qui augmente la pression sanguine.

# Régulations hormonales du complexe hypothalamo-hypophysaire

La régulation de ce système est complexe et met en jeu de nombreux facteurs pouvant provenir de l'environnement extérieur, de différentes régions du cerveau ou d'organes cibles.

## Les rétrocontrôles

La majorité des cellules neuroendocrines et endocrines secrètent leurs produits de façon pulsatile. La libération des facteurs hypothalamiques ou hypophysaires peut être inhibée ou stimulée par les hormones provenant de l'organisme (exemple de la leptine issue du tissu adipeux)

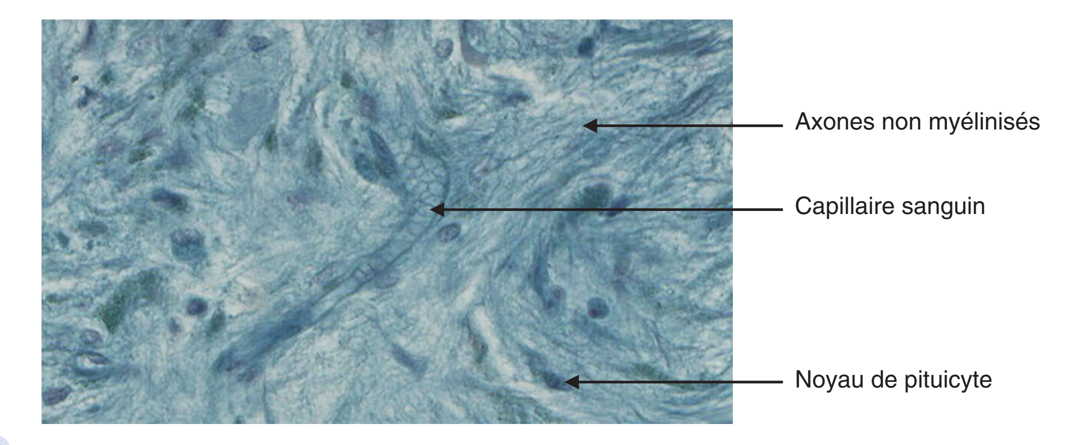



Figure 5.10

**Coupe histologique du lobe postérieur de l'hypophyse.**
Le lobe postérieur comprend les axones non myélinisés des neurones, des pituicytes avec leurs noyaux et des capillaires sanguins.
*(Photographie de la coupe histologique par Anne-Marie Courtot.)*

ou des glandes cibles (figure 5.11). Ainsi, les messages provenant des gonades sont primordiaux dans la régulation du système à GnRH : par exemple, les œstrogènes, issus des ovaires, agissent par rétrocontrôles négatif et positif au niveau du complexe hypothalamo-hypophysaire en modulant la pulsatilité de LH et GnRH. Ces dernières années, l'importance des neurones KNDy, localisés dans le noyau arqué de l'hypothalamus a été démontrée. Ainsi, la kisspeptine sécrétée par ces neurones est un ligand du récepteur GPR54 localisé sur la membrane des neurones à GnRH. Son action en fait un acteur important de l'axe gonadotrope et de ses rétrocontrôles.

## La glande pinéale, ou épiphyse

La glande pinéale, ou épiphyse, agit au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse. La glande pinéale est située en position médiane à l'extrémité postérieure du toit du diencéphale sous la partie postérieure du corps calleux. Chez l'homme, la glande pinéale est en relation avec la lumière par le biais du noyau suprachiasmatique et du tractus hypothalamo-spinal. Les méninges qui entourent la glande émettent des invaginations à l'intérieur de celle-ci, formant de véritables septums et définissant des lobules. Un trait particulier de la glande pinéale est la présence de dépôts de cristaux de phosphate de calcium, connus sous le nom de « sable cérébral ». Ce sable cérébral est utilisé comme repère en radiographie.

La glande pinéale (figure 5.12), comme l'hypothalamus, est formée :

- de deux types de cellules :
  - des cellules neurosécrétrices, ou pinéalocytes ;
  - des cellules gliales ;
- d'un tissu conjonctif dérivant des méninges ;
- de capillaires fenêtrés.

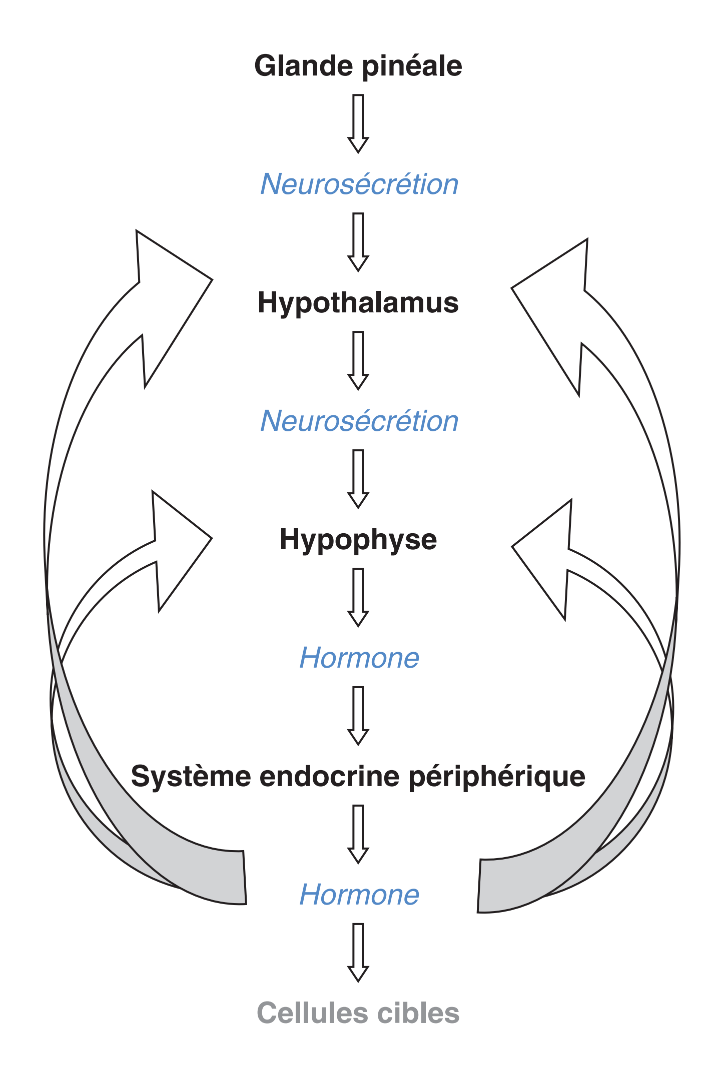



Figure 5.11

**Axe hypothalamo-hypophysaire et rétrocontrôles.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

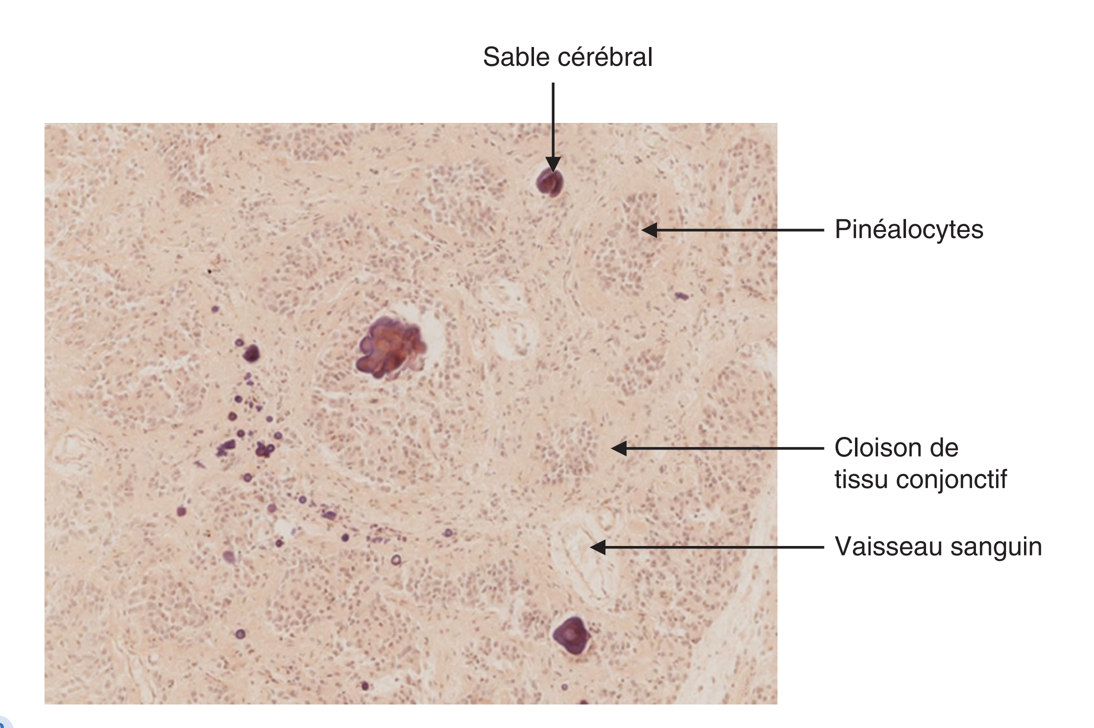



Figure 5.12

**La glande pinéale.**

**La glande pinéale (ou épiphyse) est entourée d'une capsule conjonctive qui est en relation avec les méninges et qui émet des cloisons au sein de la glande. La glande pinéale contient des pinéalocytes qui sécrètent la mélatonine et qui sont en relation avec des capillaires sanguins et des cellules gliales. La présence de « sable cérébral » est une caractéristique de cette glande.**

*(Photographie de la coupe histologique par Anne-Marie Courtot.)*

Les pinéalocytes sont des cellules neuroendocrines organisées en cordons et qui présentent de nombreuses ramifications à proximité des vaisseaux sanguins. Ils sécrètent de la mélatonine qui est libérée dans le sang et dans le liquide cérébrospinal. La mélatonine est appelée « hormone de l'obscurité » car elle est plus abondante la nuit et la lumière en inhibe la sécrétion. Le cycle lumière-obscurité établit par le biais de la glande pinéale son contrôle sur l'horloge biologique endogène. La mélatonine peut inhiber la sécrétion de facteurs de contrôle et de l'hormone de croissance. Elle inhibe la sécrétion de gonadotrophines durant l'enfance et joue un rôle dans le déclenchement de la puberté.

**Pathologie**

Les tumeurs de la glande pinéale sont associées chez l'enfant à un développement prématuré des glandes génitales, une puberté précoce et une croissance rapide.

# La glande thyroïde

La glande thyroïde est située à la base du cou, en avant de la trachée, en dessous du cartilage thyroïde et du larynx (figure 5.13). Cette glande est formée de deux lobes latéraux reliés par un isthme. Au niveau histologique, une capsule fibreuse émet des septums dans la glande, la divisant en lobules. Au sein de ces lobules, la glande est constituée de follicules à volume variable. La glande thyroïde est une glande endocrine qui sécrète deux hormones iodées en relation avec le métabolisme général : la triiodothyronine (T3) et la thyroxine (T4), et une hormone en relation avec la régulation du calcium : la calcitonine. C'est la seule glande endocrine qui stocke de grandes quantités d'hormone sous forme inactive à l'extérieur des cellules endocrines au sein de la colloïde et qui est capable de concentrer l'iodure dans ses cellules.

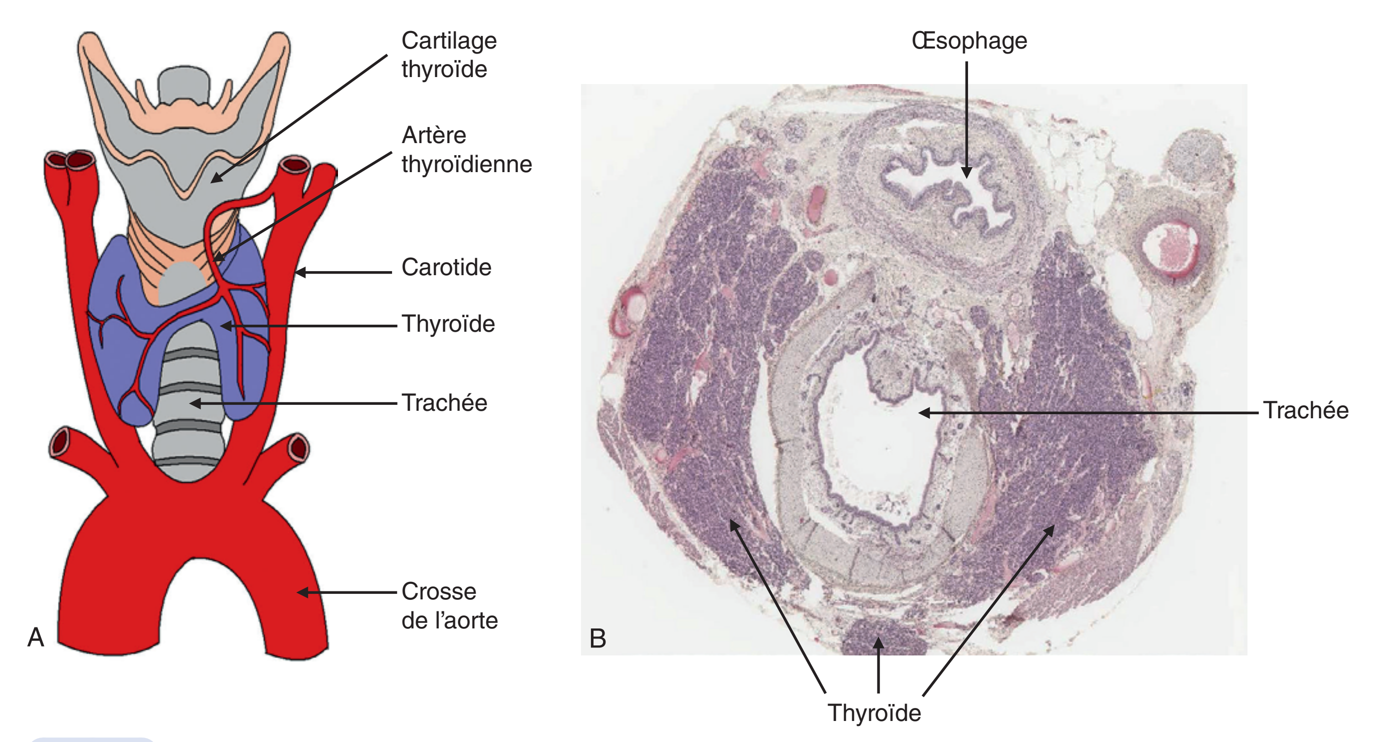



Figure 5.13

**La thyroïde.**

**A.** Schéma de la thyroïde située à la base du cou, en avant de la trachée et en dessous du cartilage thyroïde ; système artériel associé. **B.** Coupe transversale du cou au niveau de l'œsophage en arrière, de la trachée en avant et de la thyroïde en avant et latéralement.

*(Illustration par Damien Schoëvaërt et photographie de la coupe histologique par Anne-Marie Courtot.)*

## Embryologie de la thyroïde

L'ébauche thyroïdienne apparaît à la 3e semaine de développement par prolifération de l'épithélium du plancher de l'intestin pharyngien sur la ligne médiane en arrière de l'ébauche linguale (figure 5.14). Les cellules entoblastiques se multiplient, formant un cordon plein, le diverticule thyroïdien. Ce cordon augmente de taille, s'allonge et se creuse en un canal, le canal thyréoglosse. Son élongation est liée à la mise en place du cœur embryonnaire et à la formation du cou. L'ébauche thyroïdienne s'enfonce dans le mésoblaste. Elle reste dans un premier temps en contact avec le plancher de l'intestin pharyngien par le canal thyréoglosse. Ce canal s'oblitère et le corps thyroïde progresse pour se positionner en avant de la trachée sous forme d'une structure formée de deux lobes distincts reliés par un isthme à la 7e semaine. L'activité sécrétrice de la glande débute vers la fin du 3e mois. Le foramen cæcum, situé à l'angle du « V » lingual, est le vestige, chez l'adulte, de l'ébauche thyroïdienne.

### Anomalies du développement

Dans certains cas, des fragments du canal thyréoglosse persistent, formant des kystes thyréoglosses (figure 5.15). Dans d'autres cas, des amas thyroïdiens supplémentaires se retrouvent sur le trajet de migration de la glande, formant des thyroïdes accessoires.

Au cours de son développement, la thyroïde entre en contact avec des formations issues des crêtes neurales. Ces formations donnent naissance aux corps ultimobranchiaux, localisés au niveau des poches branchiales entoblastiques. Ces corps ultimo-branchiaux correspondraient aux 5e poches branchiales entoblastiques et c'est à leur niveau que se localisent les précurseurs des cellules C de la thyroïde. Ces cellules migreront au niveau des follicules de la thyroïde où elles deviendront fonctionnelles (figures 5.16 et 5.17).

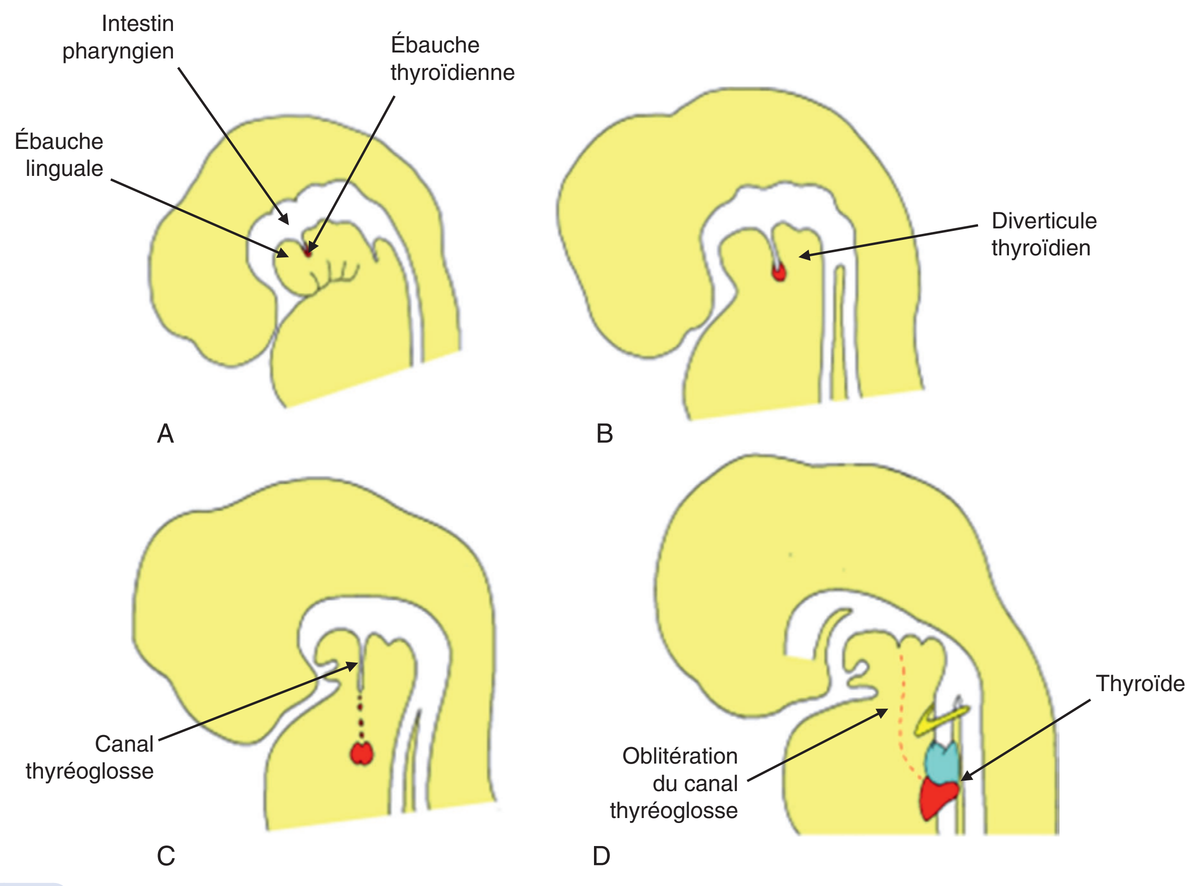



**Figure 5.14**

**Embryologie de la thyroïde.**
**A.** Apparition de l'ébauche thyroïdienne. **B.** Diverticule thyroïdien. **C.** Migration de l'ébauche thyroïdienne et canal thyréoglosse.
**D.** Positionnement définitif de la thyroïde et oblitération du canal thyréoglosse.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

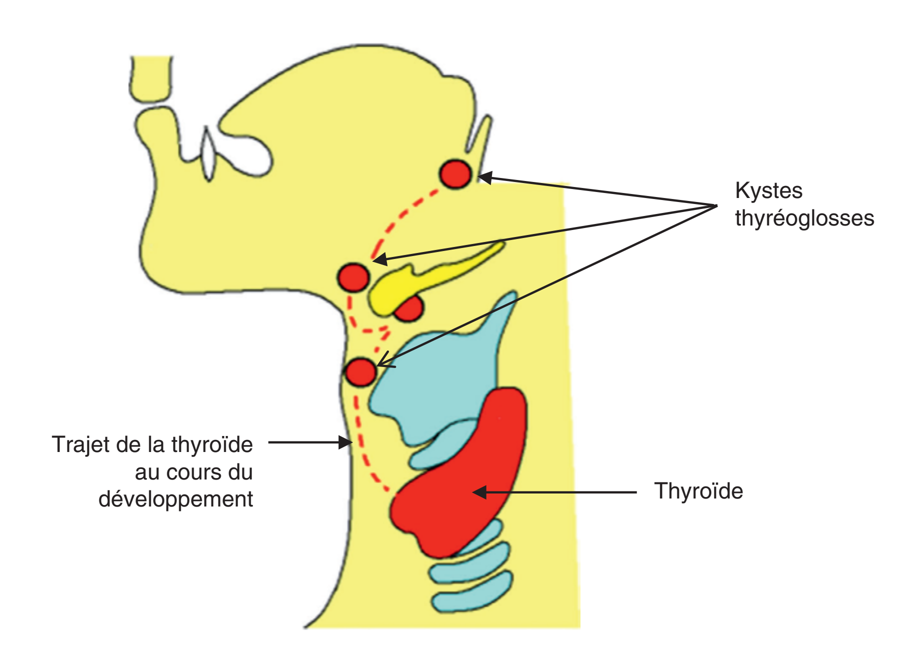



**Figure 5.15**

**Emplacement des kystes thyréoglosses du tractus thyréoglosse sur le trajet de la thyroïde au cours du développement.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

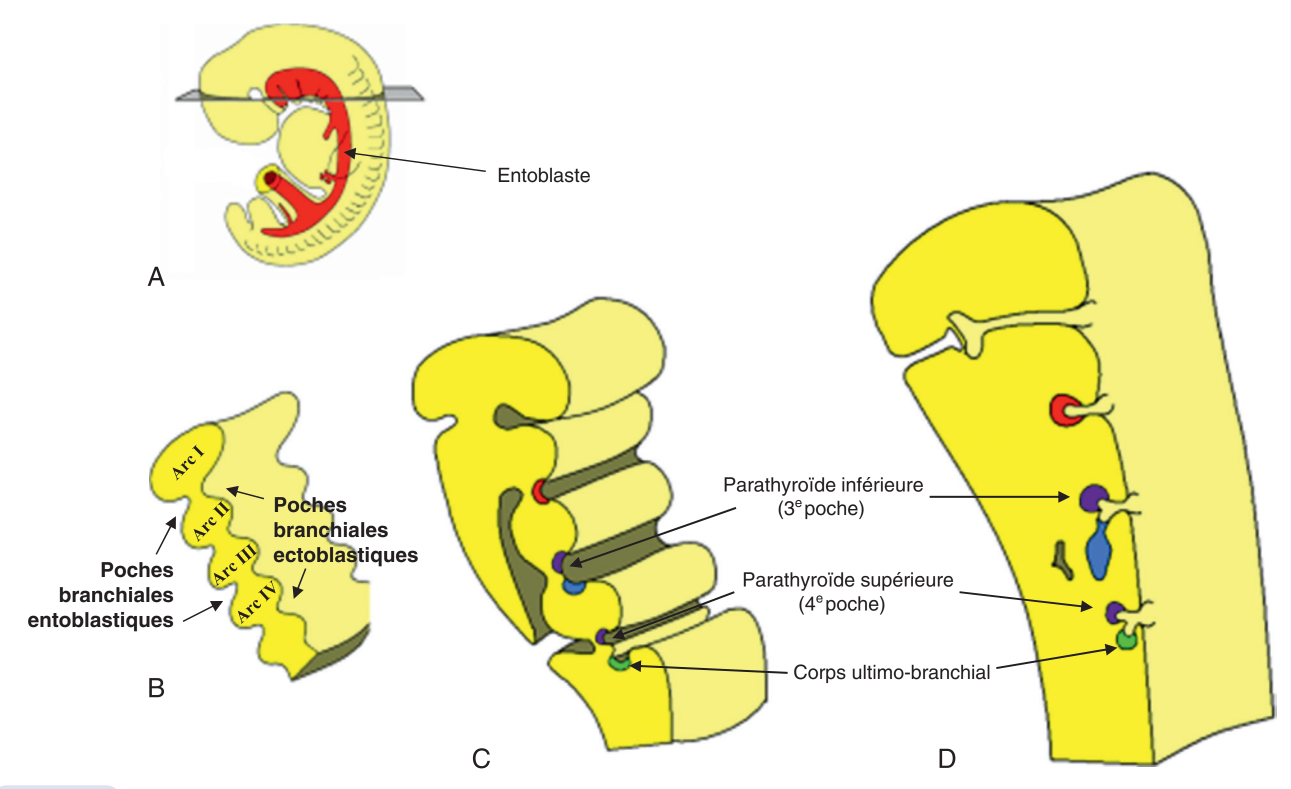



**Figure 5.16**

**Évolution des poches branchiales entoblastiques.**
**A.** Schéma d'un embryon de 30 jours. Mise en évidence de l'entoblaste. **B.** Coupe horizontale au niveau de la tête d'un embryon. L'appareil branchial comprend quatre arcs visibles, les poches branchiales ectoblastiques et les poches branchiales entoblastiques. **C** et **D.** Évolution des poches branchiales entoblastiques : formation des parathyroïdes supérieures et inférieures, et des corps ultimo-branchiaux.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

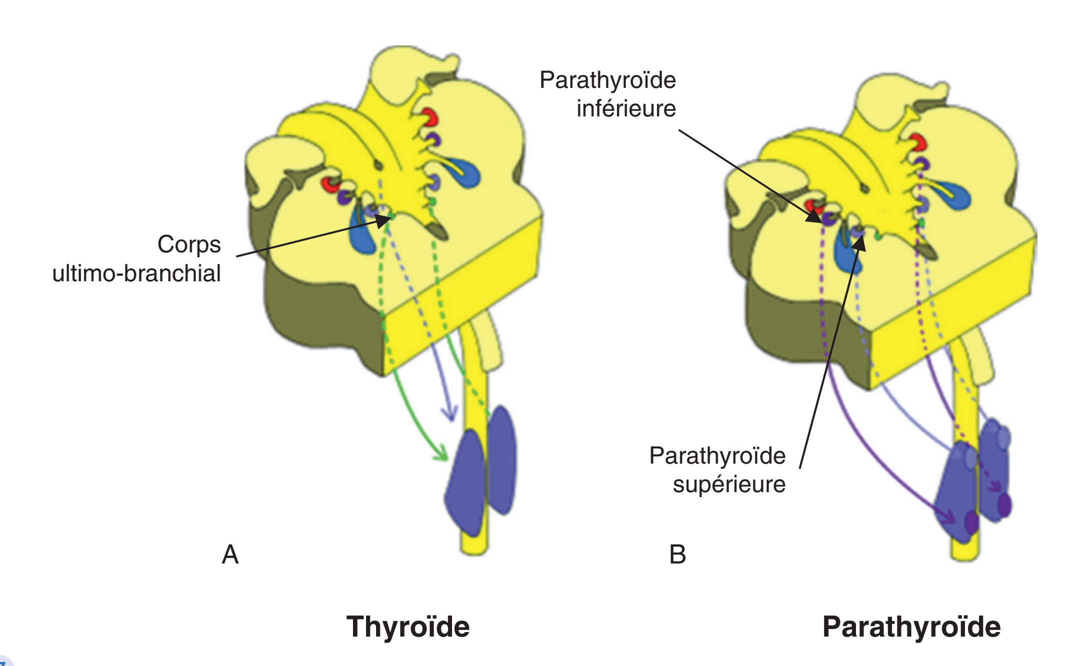



**Figure 5.17**

**Relation entre les poches branchiales entoblastiques, la thyroïde et les parathyroïdes.**
**A.** Participation des poches branchiales entoblastiques à la formation de la thyroïde : les corps ultimo-branchiaux. **B.** Participation des poches branchiales entoblastiques à la formation des parathyroïdes : les parathyroïdes supérieures et inférieures.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

Dans un premier temps, la thyroïde a la structure d'une glande exocrine (figure 5.18). La disparition du canal thyréoglosse va s'accompagner d'une modification des éléments thyroïdiens. Une capsule conjonctive vascularisée et innervée va émettre des travées divisant les éléments thyroïdiens en lobules. Les follicules thyroïdiens vont se former à l'intérieur des lobules. La capacité de cette glande à concentrer l'iode et à fabriquer la colloïde apparaît vers la 12e semaine de développement.

# Histologie de la thyroïde

La thyroïde comporte environ quarante follicules thyroïdiens par lobule (figure 5.19). Les follicules sont séparés par du tissu conjonctif très vascularisé riche en fibres de réticuline, en adipocytes et en fibres nerveuses. La paroi des follicules correspond à un épithélium simple qui entoure une cavité contenant une substance amorphe :

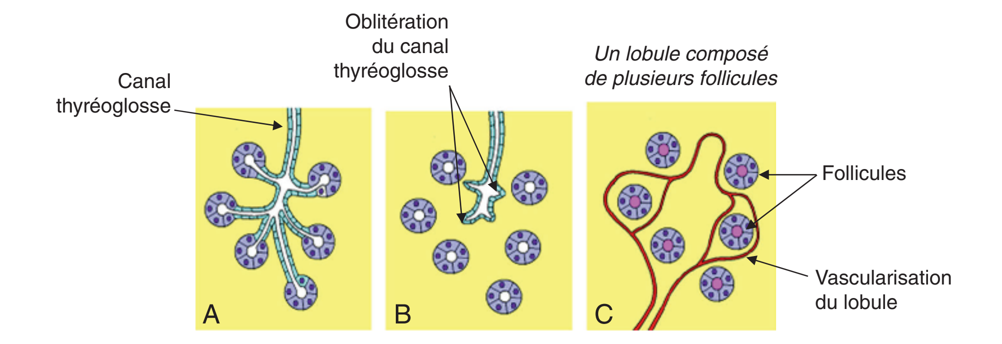



Figure 5.18

**Histogenèse de la glande thyroïde.**
**A.** Structure exocrine de la glande thyroïde. **B.** Disparition du canal thyréoglosse. **C.** Représentation d'un lobule formé de plusieurs follicules et de sa vascularisation.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

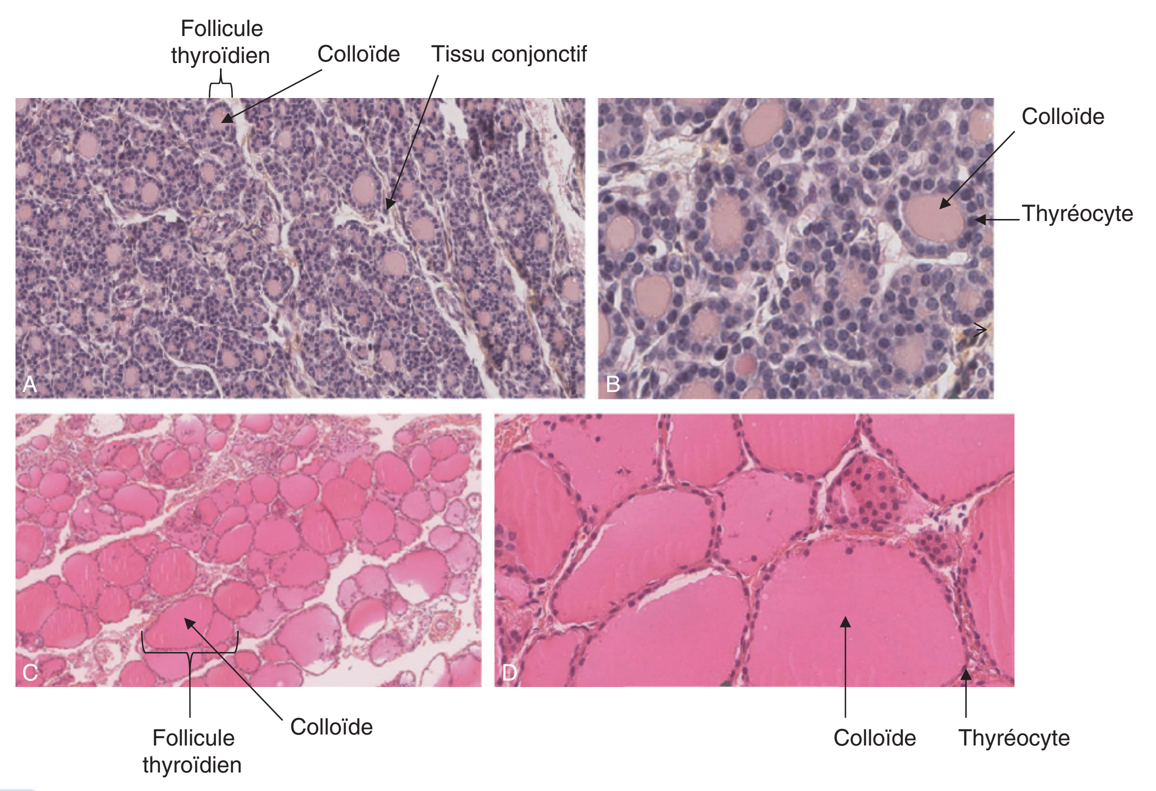



Figure 5.19

**Coupes histologiques de la thyroïde faites à deux grossissements : mise en évidence des follicules thyroïdiens, des thyréocytes, de la colloïde et du tissu conjonctif selon l'état d'activité de la glande.**
**A** et **B.** Follicules en activité, colloïde peu abondante, thyréocytes cubiques. **C** et **D.** Follicules au repos, colloïde abondante, thyréocytes aplatis.
*(Photographies des coupes histologiques par Anne-Marie Courtot.)*

la colloïde. L'épithélium glandulaire est formé de deux types cellulaires (figure 5.20) :

- les cellules folliculaires, ou thyréocytes, en relation avec la cavité folliculaire contenant la colloïde et les capillaires ;
- les cellules parafolliculaires, ou cellules C, au contact des capillaires.

# Structure et fonction de la thyroïde

## Les thyréocytes

Les thyréocytes fabriquent :

- la thyroglobuline, une pré-hormone glycoprotéique contenant plus d'une centaine de résidus tyrosyls prêts à être iodés ;
- la thyroïde peroxydase sous forme inactive.

Ils excrètent ces deux produits dans la colloïde selon un mode mérocrine (figure 5.21). D'autre part, les thyréocytes concentrent l'iodure dans leur cytoplasme à partir du sang pour le libérer dans la colloïde où il sera oxydé en iode par la thyroïde peroxydase activée. Au niveau de la thyroglobuline, les résidus tyrosyls de la tyrosine sont alors iodés. La thyroglobuline ainsi iodée est réabsorbée par les thyréocytes. Cette pré-hormone est scindée à l'intérieur de la cellule, libérant des hormones à résidus tyrosyls iodés : la triiodothyronine (T3) à trois atomes d'iode et la thyroxine (T4) à quatre atomes d'iode, dans les capillaires fenestrés situés aux pôles basaux des cellules.

Les thyréocytes se comportent donc à la fois comme des cellules exocrines (excrétion de thyroglobuline et de thyroïde peroxydase dans la colloïde) et des cellules endocrines (passage de la triiodothyronine et de la thyroxine du thyréocyte dans le sang) (figure 5.21). Au niveau morphologique, elles possèdent des caractéristiques des deux types de cellules glandulaires : les thyréocytes, reliés entre eux par des jonctions serrées, possèdent une polarité cellulaire caractérisée par la présence de microvillosités et de vésicules à la partie apicale de la cellule et des capillaires fenestrés situés au pôle basal des cellules. Ils possèdent un noyau central, à chromatine fine. En phase d'activité, les organites nécessaires à la synthèse de la thyroglobuline, le réticulum endoplasmique granulaire et l'appareil de Golgi, sont développés.

### *Synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes*

Les étapes nécessaires à la libération de la triiodothyronine et de la thyroxine dans le sang sont les suivantes (figure 5.21).

#### Formation et stockage de la thyroglobuline

La synthèse du précurseur de la thyroglobuline commence par la captation d'acides aminés à partir du sang, puis leur passage dans la cellule, leur transformation en protéine dans le réticulum granulaire et leur glycosylation dans l'appareil de Golgi. La thyroglobuline est ensuite transportée dans des vésicules vers la partie apicale de la cellule. Elle est excrétée dans la lumière des follicules où elle s'intègre à la colloïde.

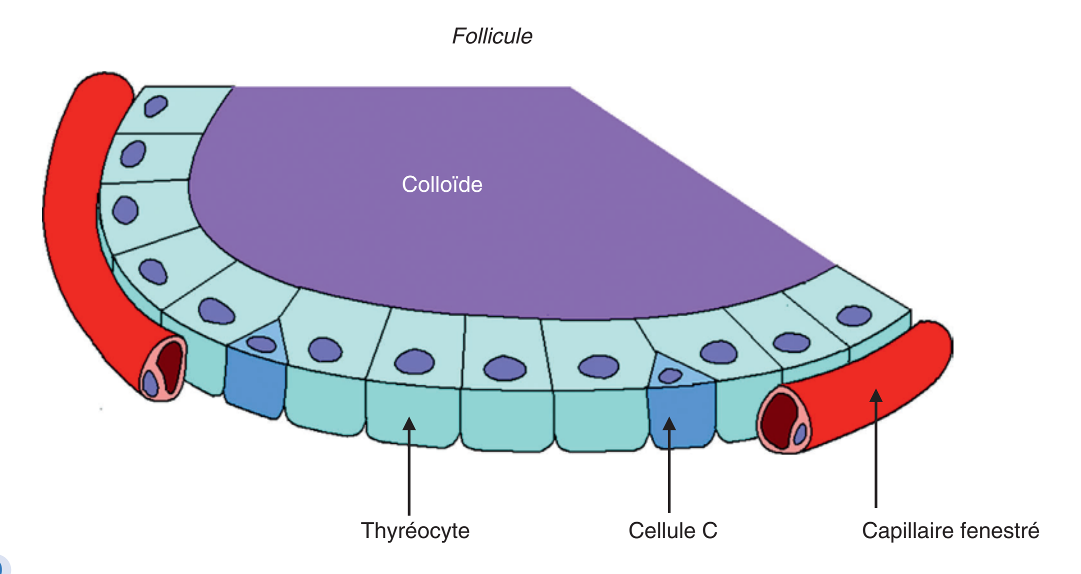



Figure 5.20

**Épithélium d'un follicule thyroïdien.**

Présence de thyréocytes en relation avec la cavité folliculaire remplie de colloïde et présence de cellules C en relation avec le conjonctif et les capillaires fenestrés.

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

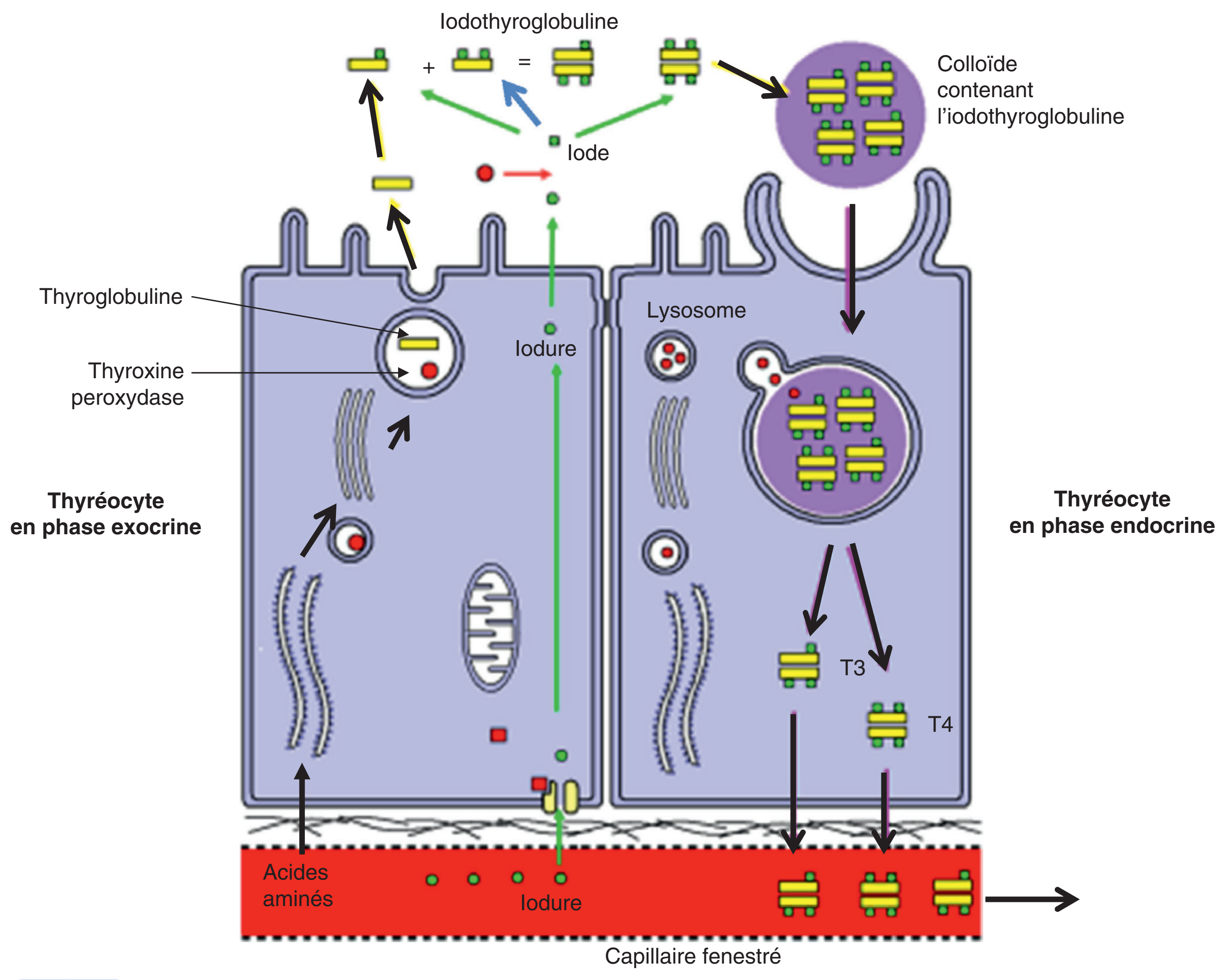



Figure 5.21

**Fonctionnement des thyréocytes.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

### Concentration de l'iodure dans le thyréocyte, oxydation de l'iodure et transformation en iode dans la colloïde

Les cellules folliculaires prélèvent de l'iodure à partir du sang. Cette étape est nécessaire à la formation des hormones thyroïdiennes. Les thyréocytes sont capables d'accumuler l'iodure dans leur cytoplasme. La concentration intracellulaire est de 20 à 100 fois supérieure à celle du sang. L'iodure est transféré dans la lumière du follicule, où il est oxydé en iode au niveau de la membrane plasmique grâce à la thyroïde peroxydase activée.

### Iodation

L'iode se lie à la tyrosine de la thyroglobuline. La liaison d'un iode à une tyrosine produit la mono-iodotyrosine (T1), la liaison de deux iodes produit la diiodotyrosine (T2). Des enzymes de la colloïde unissent ces molécules : ainsi la thyroxine est formée par deux molécules de T2 et la triiodothyronine est formée par une molécule de T2 et une molécule de T1. Cependant la triiodothyronine et la thyroxine restent intégrées à la thyroglobuline dans la colloïde.

### Endocytose du colloïde

La partie apicale des thyréocytes contient de nombreuses microvillosités. Ces microvillosités et les pseudopodes formés à partir de la membrane apicale participent à l'endocytose de portions de colloïde contenant la thyroglobuline. Les vésicules ainsi formées fusionnent avec des lysosomes. L'ensemble vésicule-lysosome se déplace vers la partie basale de la cellule.

### Séparation des hormones

Au cours de ce trajet à l'intérieur de la cellule, la thyroglobuline est scindée par découpage protéolytique, libérant la triiodothyronine et la thyroxine à l'extérieur de la cellule dans les capillaires sanguins puis dans la circulation sanguine générale. Les hormones thyroïdiennes libérées se lient à des

protéines plasmatiques, en particulier à la *Thyroxine Binding Globulin* (TBG) produite par le foie.

**NB** : La hauteur des thyréocytes varie selon l'activité de la glande : en phase d'activité, les thyréocytes sont des cellules hautes et la colloïde est résorbée ; en phase de repos, les thyréocytes sont aplatis et les cavités sont remplies de colloïde (figure 5.19).

### *Rôles des hormones thyroïdiennes*

La triiodothyronine et la thyroxine ont de nombreuses fonctions. Elles régulent le métabolisme basal et la température corporelle. Elles sont nécessaires au développement du système nerveux et à son fonctionnement. Elles régulent le fonctionnement normal du cœur et des muscles. Elles favorisent la croissance et la maturation du squelette. Elles agissent également sur les systèmes digestif, respiratoire, génital et tégumentaire.

## Les cellules C

Les cellules C correspondent au deuxième type cellulaire présent dans les follicules thyroïdiens. Les cellules C sont peu nombreuses ; elles sont isolées ou en amas. Elles sont situées entre les thyréocytes et n'ont pas de contact avec la colloïde mais sont en relation avec les capillaires fenestrés (figure 5.20). Ces cellules sécrètent une hormone polypeptidique dans le sang, la calcitonine, composée de 32 acides aminés.

La calcitonine abaisse le taux de calcium dans le sang en agissant sur les cellules osseuses, qui sont la réserve phosphocalcique de l'organisme. Ainsi, en présence d'un taux sanguin de calcium élevé, elle agit :

- sur les ostéoclastes, en inhibant leur action et donc la libération de calcium dans le sang :
- sur les ostéoblastes, en stimulant leur action.

De plus, elle augmenterait la minéralisation de l'ostéoïde.

# Régulation de la thyroïde

La libération de la triiodothyronine et de la thyroxine est principalement régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire (figure 5.22 et cf. *supra* «Le complexe neuroendocrinien hypothalamo-hypophysaire»). Cette régulation se fait par l'intermédiaire d'une hormone du lobe antérieur de l'hypophyse, l'hormone thyréotrope (TSH), et d'une hormone hypothalamique, l'hormone de libération de la TSH (TRH). Lorsque le taux sanguin des hormones thyroïdiennes diminue, la TSH est libérée, elle se lie à des récepteurs présents sur la membrane des thyréocytes et active la synthèse des hormones thyroïdiennes. La TSH est elle-même stimulée par la TRH. À l'opposé, l'augmentation du taux sanguin des hormones thyroïdiennes exerce une rétro-inhibition sur ces hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

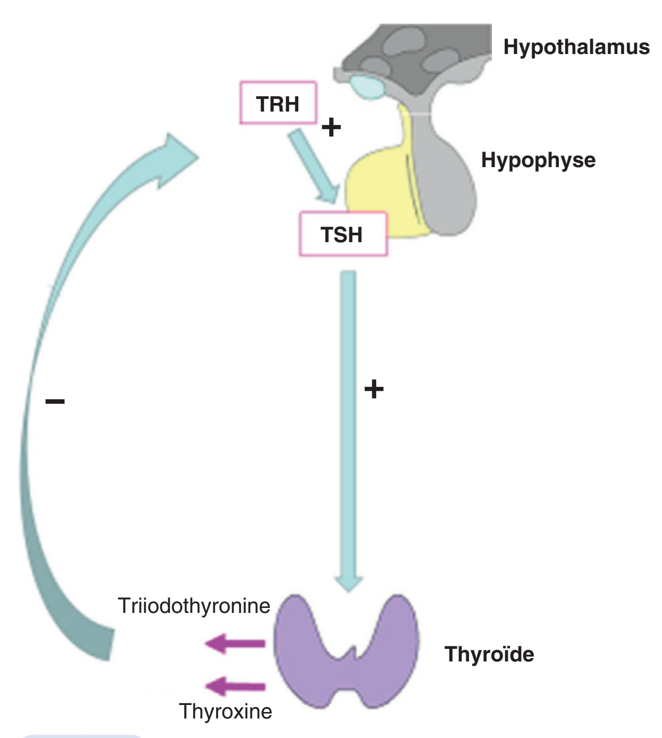



**Figure 5.22**
**Régulation de la thyroïde.**
**Régulation de la thyroïde par le complexe hypothalamo-hypophysaire et rétrocontrôle négatif par la triiodothyronine et par la thyroxine.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

La libération de la calcitonine est en relation direct avec la calcémie.

Le système nerveux végétatif exerce également un contrôle sur la glande thyroïdienne.

**Pathologie**

## Pathologie thyroïdienne

### Anomalies de volume de la thyroïde

Les anomalies peuvent toucher le volume de la thyroïde. Ainsi, le goitre se traduit par une augmentation diffuse du volume de la thyroïde ; le nodule thyroïdien correspond à une augmentation localisée du volume thyroïdien.

### Cancers de la thyroïde

Les cancers de la thyroïde sont peu nombreux. La plupart d'entre eux sont des cancers différenciés (cancer papillaire et cancer folliculaire), les autres formes de cancers thyroïdiens sont plus rares (cancers indifférenciés ou anaplasiques, cancers médullaires). Le

cancer médullaire de la thyroïde se développe à partir des cellules C qui produisent la calcitonine en quantités importantes. Il représente 5 % des cancers de la thyroïde et peut être familial.

**Anomalies du fonctionnement**

Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie correspond à une production des hormones thyroïdiennes insuffisante. L'hypothyroïdie congénitale se traduit par un retard mental lorsqu'elle n'est pas traitée. Chez l'adulte, l'hypothyroïdie se traduit par un ralentissement du métabolisme de base. Le déficit en hormones thyroïdiennes est la conséquence soit d'une atteinte primitive de la glande (TSH élevée) soit d'une atteinte hypothalamo-hypophysaire (TSH basse). L'insuffisance thyroïdienne primaire peut provenir d'une atteinte auto-immune (à l'origine de la thyroïdite de Hashimoto) ou être d'origine iatrogène (secondaire à un traitement par des antithyroïdiens de synthèse, à l'administration d'iode 131 qui se fixe dans les tissus thyroïdiens). Elle peut être due à une carence en iode sévère ou apparaître après thyroïdectomie.

Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie correspond à une production d'hormones anormalement élevée. L'ensemble des troubles liés à un excès d'hormones thyroïdiennes est le syndrome de thyrotoxicose. L'hyperthyroïdie est à l'origine de manifestations cardiovasculaires (tachycardie), de troubles neuropsychiques, d'une hypersudation et d'un amaigrissement. Les causes les plus fréquentes sont :

- la maladie de Basedow (ou *Grave's disease*) due à un dérèglement de la sécrétion thyroïdienne en raison de la production d'anticorps anti-récepteurs de la TSH (TRAK) : ces anticorps, en mimant l'action de TSH, stimulent tous les follicules de la thyroïde de façon permanente (hyperplasie diffuse); il existe une hypertrophie de la glande (goitre homogène) et une exophtalmie (protrusion des globes oculaires);
- l'adénome toxique (présence d'un nodule thyroïdien hyperfonctionnel échappant au contrôle hypophysaire) et le goitre multinodulaire (première cause d'hyperthyroïdie chez le sujet âgé).

# Les glandes parathyroïdes

Les parathyroïdes sont quatre petites glandes endocrines situées au niveau de la face postérieure de la thyroïde (figure 5.17).

## Développement des parathyroïdes

Les parathyroïdes dérivent des 3es et 4es poches branchiales entoblastiques, les 3es poches étant à l'origine des parathyroïdes inférieures, les 4es poches étant à l'origine des parathyroïdes supérieures (figures 5.16 et 5.17).

## Structure et fonction des parathyroïdes

Chaque parathyroïde est entourée d'une capsule conjonctive riche en vaisseaux et en adipocytes. Les cellules sont organisées en cordons denses (figure 5.23). Il existe deux types de cellules épithéliales : les cellules principales et les cellules oxyphiles.

### Les cellules principales

Les cellules principales sont polygonales. Ce sont des cellules endocrines qui sécrètent la parathormone, un polypeptide de 84 acides aminés. Cette hormone est antagoniste de la calcitonine sécrétée par la thyroïde : la parathormone augmente la calcémie en stimulant :

- l'activité des ostéoclastes libérant le calcium à partir des réserves osseuses;
- la synthèse de calcitriol, forme hormonale de la vitamine D produite par le rein qui renforce la réabsorption de $Ca^{2+}$ par l'intestin.

### Les cellules oxyphiles

Les cellules oxyphiles sont plus grandes que les cellules principales. L'oxyphilie (acidophilie) est due à la richesse du cytoplasme en mitochondries. Ces cellules sont rares avant la puberté, elles augmentent en nombre au cours de la vie. Leur rôle est inconnu.

**Pathologie**

## Pathologie parathyroïdienne

L'hypoparathyroïdie ou l'absence de parathyroïde provoque une hypocalcémie et des crises de tétanie.
L'hyperparathyroïdie correspond à une augmentation de sécrétion des parathyroïdes. Elle a pour conséquence une hypercalcémie et un effet destructeur sur l'os. Une hyperparathyroïdie primaire peut être due à une tumeur bénigne (adénome) d'une glande parathyroïde. Dans le cas d'une hyperparathyroïdie secondaire, toutes les glandes sont hyperplasiques en réponse à une hypocalcémie due à une élimination massive du calcium dans les urines.

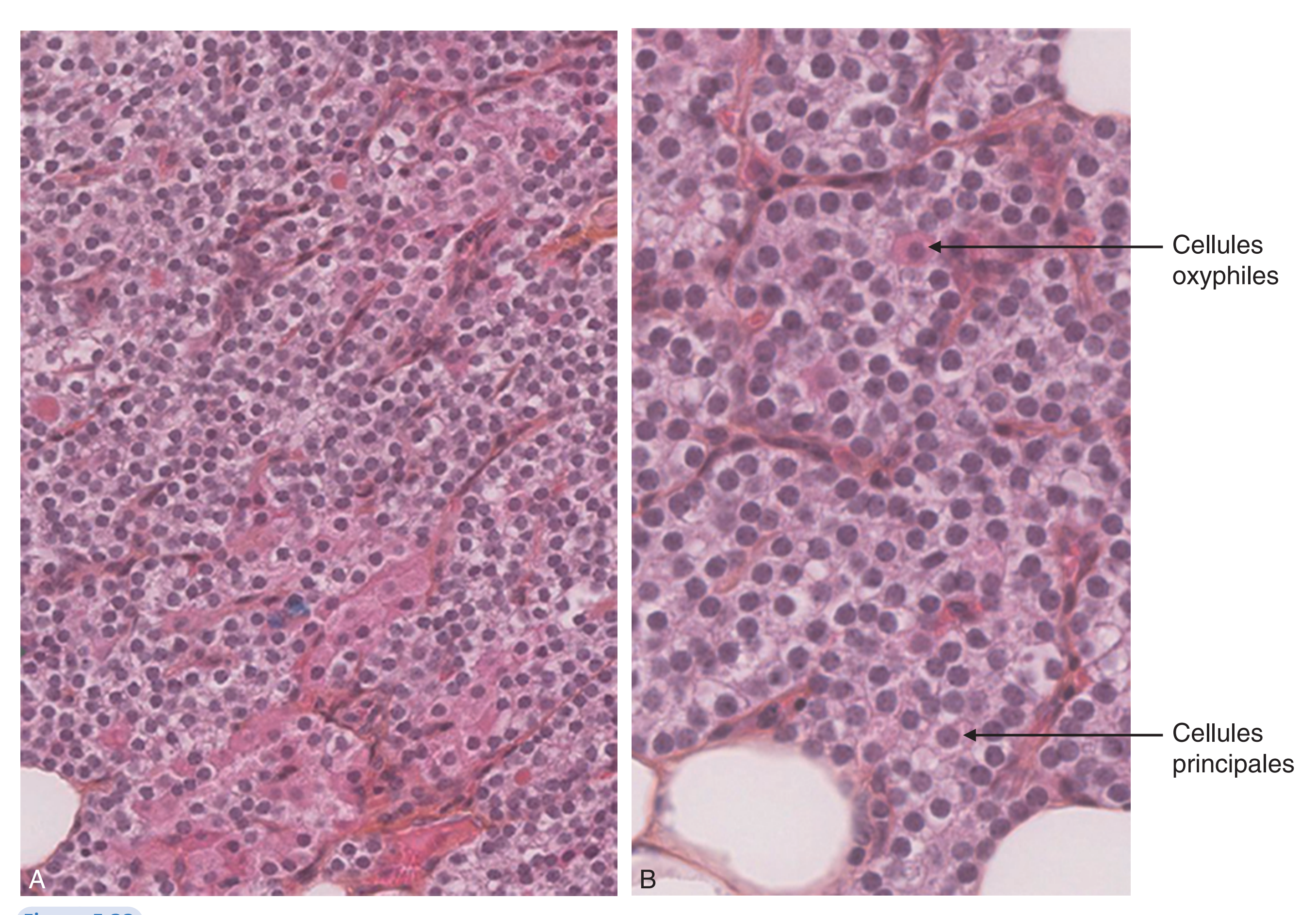



Figure 5.23

**Coupes histologiques d'une glande parathyroïde faites à deux grossissements.**
**A.** Organisation de la glande en cordons denses. **B.** Présence de cellules principales et de cellules oxyphiles.
*(Photographies des coupes histologiques par Anne-Marie Courtot.)*

# Les glandes surrénales

Les glandes surrénales sont des organes pairs situés contre le pôle supérieur des reins (figure 5.24). Chaque glande surrénale est constituée de deux régions distinctes : la corticosurrénale en périphérie de la glande (cortex surrénalien) et, au centre, la médullosurrénale. Ces deux régions ont une origine embryologique, une structure histologique et des

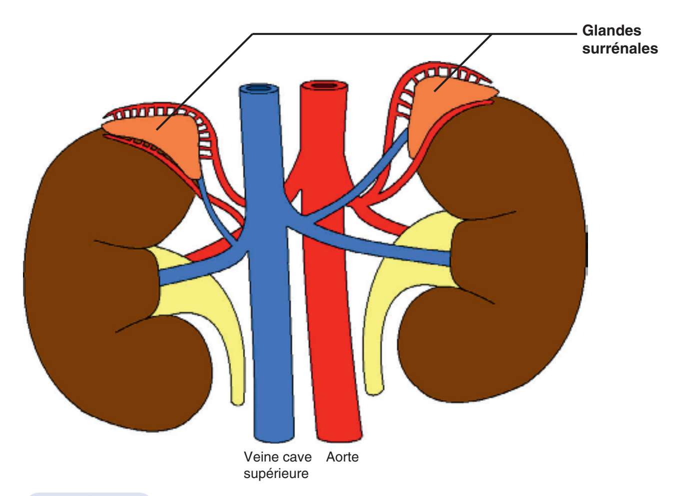



Figure 5.24

**Situation anatomique des glandes surrénales : les glandes surrénales sont situées au sommet des reins.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

fonctions différentes. Comme les autres glandes endocrines, les cellules des glandes surrénales libèrent leur produit de sécrétion, des hormones, directement dans le sang. On observe ainsi dans le tissu conjonctif entre les cellules glandulaires un réseau bien développé de vaisseaux sanguins incluant des capillaires fenestrés. La corticosurrénale assure la synthèse des hormones stéroïdes dérivées du cholestérol. La médullosurrénale assure la synthèse des catécholamines (adrénaline et noradrénaline).

## Développement des glandes surrénales

La corticosurrénale et la médullosurrénale ont deux origines embryologiques totalement distinctes. La corticosurrénale dérive du mésoblaste, tandis que la médullosurrénale dérive de l'ectoblaste, plus précisément des crêtes neurales.

### Développement de la corticosurrénale

La corticosurrénale provient de la prolifération cellulaire de l'épithélium cœlomique. Les premières cellules qui se mettent en place sont visibles dès la 4e semaine du développement par un épaississement de l'épithélium cœlomique de chaque côté de la racine du mésentère dorsal, en dedans des ébauches gonadiques (figure 5.25A et 5.26). Les cellules de l'épithélium cœlomique se multiplient pour former des cordons cellulaires qui s'enfoncent à la 5e semaine du développement dans le mésenchyme embryonnaire sous-jacent (figure 5.25B). Ces cordons cellulaires se séparent de l'épithélium cœlomique et entrent en contact vers la 7e semaine avec les cellules des crêtes neurales à l'origine de la médullosurrénale (figure 5.25C). Au cours du 3e mois du développement, une deuxième vague de migration cellulaire intervient à partir de l'épithélium cœlomique et forme une zone étroite à la périphérie de l'ébauche primitive (figure 5.25D). Deux zones sont ainsi individualisées au sein de l'ébauche du cortex surrénalien : le cortex permanent, ou définitif (zone définitive), à l'extérieur et le cortex fœtal, ou provisoire (zone fœtale), à l'intérieur (figure 5.25E). Au deuxième trimestre de la grossesse, le cortex fœtal est très développé et représente 80 % de la glande. Le cortex permanent persiste, mais le cortex fœtal est transitoire : il involue à partir du 5e mois de grossesse et disparaît totalement un an après la naissance. Le cortex périphérique est hormonalement très peu actif ; c'est le cortex fœtal qui concentre une importante capacité stéroïdogène. Le cortex fœtal, composé de larges cellules acidophiles, produit des stéroïdes dès la 8e–9e semaine du développement. Au deuxième trimestre du développement (entre la 20e et la 25e semaine), il apparaît une troisième zone (zone transitionnelle) entre le cortex permanent et cortex fœtal (figure 5.25F). Cette zone, difficile à visualiser avec les techniques histologiques classiques, a été individualisée par étude immunocytochimique des enzymes de la corticostéroïdogenèse. Après la naissance, la glande subit un remodelage important marqué par la régression du cortex fœtal par apoptose des cellules et le poids de la glande décroît significativement. La différenciation des zones transitionnelle et définitive donne les trois zones caractéristiques de la corticosurrénale (zone glomérulée, zone fasciculée et zone réticulée, cf. *infra*). Ce processus est long et la zone réticulée est la dernière à se mettre en place vers l'âge de quatre ans.

### Développement de la médullosurrénale

La médullosurrénale est formée par des cellules issues des crêtes neurales qui migrent pour venir coloniser le centre de l'ébauche corticosurrénalienne (figure 5.26). À la 7e semaine du développement, des cellules des crêtes neurales, les sympathogonies (ou neuroblastes immatures) entrent en contact avec les cellules du cortex fœtal (figure 5.25C). Les neuroblastes immatures vont s'organiser en îlots au centre du cortex fœtal à partir de la 15e semaine du développement (figure 5.25D) et vont se différencier en cellules neuroendocrines. Les neuroblastes développent les caractéristiques des cellules chromaffines. La médullosurrénale se développe

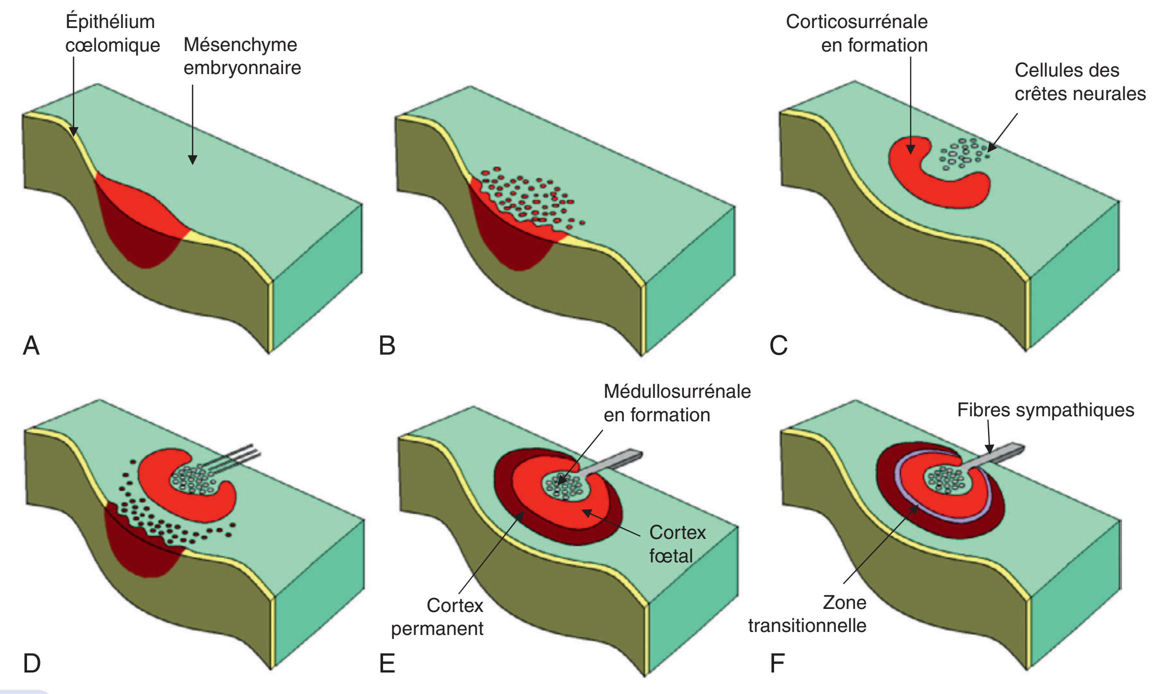



**Figure 5.25**

**Développement des glandes surrénales.**
**A.** 4e semaine du développement : épaississement de l'épithélium cœlomique à l'origine de la corticosurrénale. **B.** 5e semaine : des cordons cellulaires s'enfoncent dans le mésenchyme embryonnaire. **C.** 7e semaine : la corticosurrénale en formation s'individualise de l'épithélium cœlomique et entre en contact avec les cellules des crêtes neurales à l'origine de la médullosurrénale. **D.** Deuxième vague de migration cellulaire à partir de l'épithélium cœlomique (3e mois du développement). **E.** Deux zones sont individualisées au sein de la corticosurrénale en formation : le cortex permanent (ou définitif) à l'extérieur, le cortex fœtal (ou provisoire) à l'intérieur. **F.** 20e–25e semaines : la zone transitionnelle apparaît entre la zone fœtale et la zone définitive ; des fibres sympathiques font synapse avec les cellules de la médullosurrénale.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

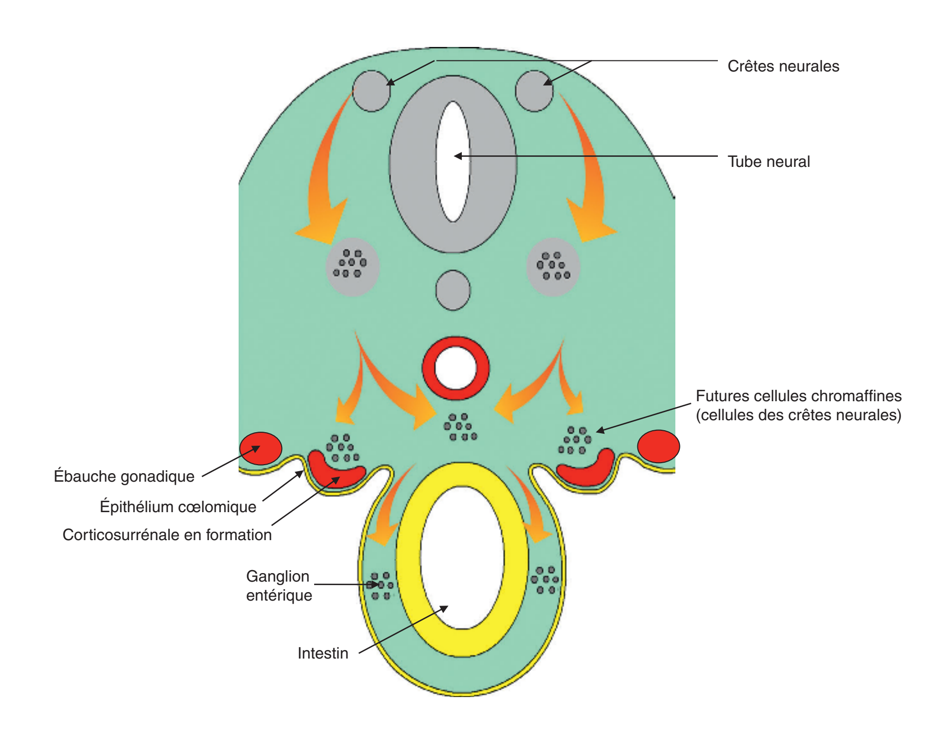



**Figure 5.26**

**Développement des glandes surrénales et voies migratoires des cellules des crêtes neurales (coupe transversale).**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

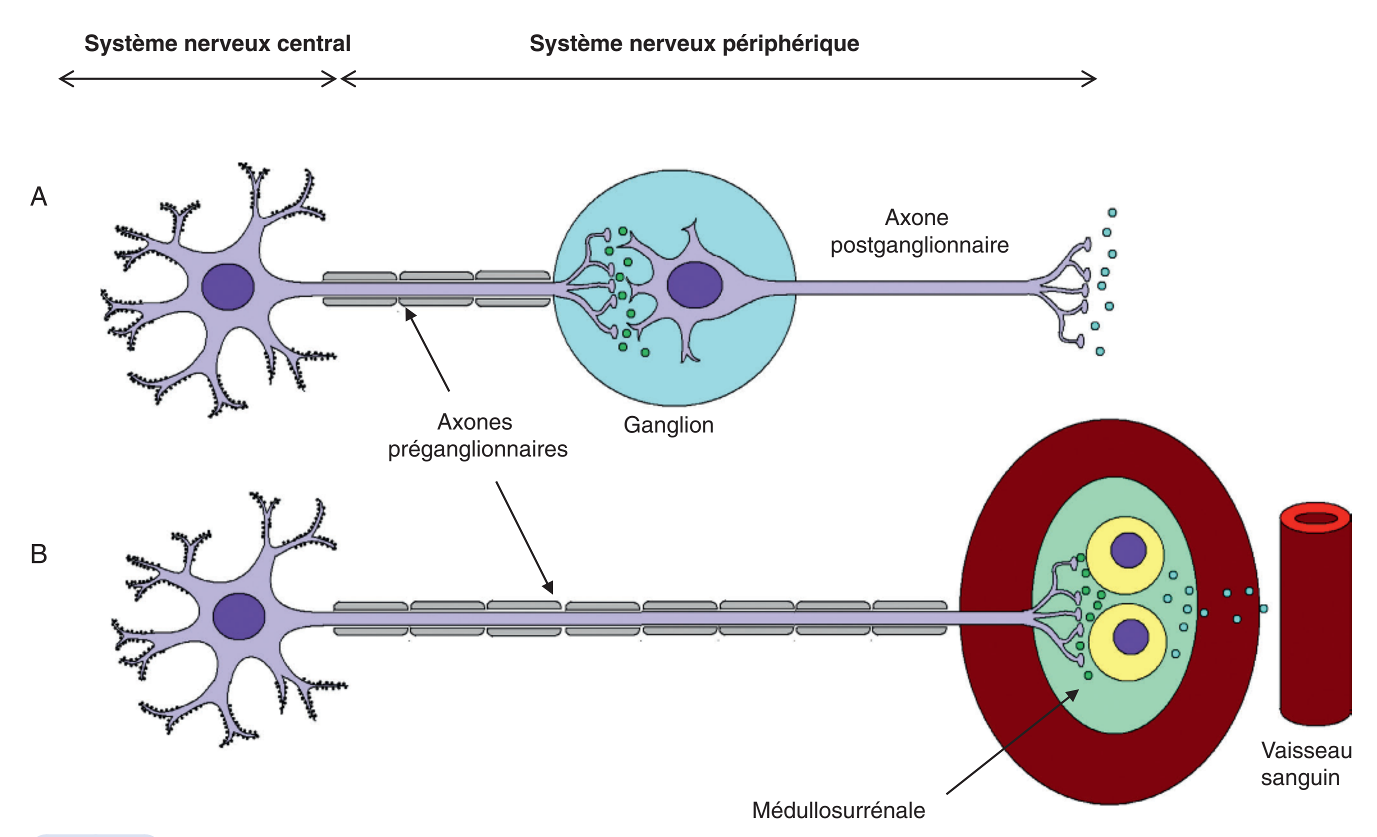



**Figure 5.27**

**Système nerveux autonome sympathique.**
**A.** Les axones des neurones préganglionnaires émergent du système nerveux central et font synapse avec un second neurone dans un ganglion autonome périphérique. Les axones postganglionnaires font synapse avec les cellules des organes effecteurs (cellules musculaires lisses, cellules glandulaires…). **B.** Quelques axones préganglionnaires font synapse avec les cellules chromaffines de la médullosurrénale. Après stimulation, les cellules de la médullosurrénale libèrent de l'adrénaline et de la noradrénaline dans la circulation sanguine.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

essentiellement après la naissance, durant la première année de vie. Suite à l'involution du cortex fœtal, l'organisation des cellules chromaffines change : elles se regroupent en une masse au centre de la surrénale pour former la médullosurrénale. Les cellules s'organisent en amas irréguliers autour des vaisseaux sanguins et sont stimulées par des fibres sympathiques préganglionnaires (figure 5.27). La médullosurrénale a acquis une apparence identique à la médullosurrénale adulte 12 à 18 mois après la naissance. Contrairement au cortex fœtal capable de produire des hormones stéroïdes dès les trois premiers mois du développement, la sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline par les cellules de la médullosurrénale est quasi inexistante pendant la vie fœtale.

## Mécanismes moléculaires et génétiques

La croissance de la surrénale, la régression du cortex fœtal et la différenciation du cortex permanent sont sous le contrôle de facteurs hormonaux (hormones fœtales hypophysaires et placentaires), de facteurs de croissance (FGFb, TGFβ, IGF-1 et IGF-2) et de facteurs génétiques.

L'hormone adréno-corticotrope (ACTH) hypophysaire stimule la croissance et la sécrétion du cortex fœtal après la 15e semaine du développement. Cependant, le rôle de l'ACTH dans la croissance surrénalienne est faible. Au premier trimestre de la grossesse, la croissance des surrénales est indépendante de l'ACTH. Les fœtus anencéphales ont des surrénales normales avant la 15e semaine du développement, puis va s'installer une hypoplasie du cortex fœtal.

La LH hypophysaire et l'hCG placentaire régulent également le développement et le maintien du cortex fœtal dans les cinq premiers mois de la grossesse.

Les gènes *SF-1* et *DAX-1* principalement jouent un rôle fondamental dans le développement des surrénales. Le gène *SF-1* (chromosome 9) code un activateur transcriptionnel de gènes impliqués dans la stéroïdogenèse. Une mutation du gène *DAX-1* (chromosome X) est responsable d'une hypoplasie congénitale des surrénales de transmission liée à l'X.

# Histologie des glandes surrénales

Les glandes surrénales sont limitées par une capsule de tissu conjonctif (figure 5.28) à partir de laquelle de minces travées conjonctives s'étendent vers l'intérieur, constituant ainsi un réseau de soutien autour des groupes et colonnes de cellules, apportant notamment les vaisseaux sanguins. Chaque glande surrénale est constituée d'une partie périphérique, la corticosurrénale composée de trois zones, et d'une partie centrale, la médullosurrénale (figure 5.28).

# Histologie de la corticosurrénale

La corticosurrénale adulte est composée de trois zones histologiques concentriques, de dehors en dedans : la zone glomérulée, la zone fasciculée et la zone réticulée. Les cellules de la corticosurrénale possèdent les caractéristiques typiques des cellules qui produisent des hormones stéroïdes. Le cholestérol, précurseur nécessaire à la synthèse des hormones stéroïdes, est modifié par une série de réactions auxquelles participent des enzymes situées dans les mitochondries et le réticulum endoplasmique lisse. L'ultrastructure des cellules du cortex surrénalien montre la présence dans le cytoplasme de gouttelettes lipidiques contenant du cholestérol, de mitochondries à crêtes tubulaires et d'un réseau développé de réticulum endoplasmique lisse.

## Zone glomérulée

La zone glomérulée, zone la plus externe, est une mince couche située immédiatement sous la capsule. Elle est formée de cellules groupées en amas arrondis et séparés par de fines travées conjonctives en lien avec la capsule. Les cellules possèdent un noyau sphérique et leur cytoplasme contient peu de gouttelettes lipidiques.

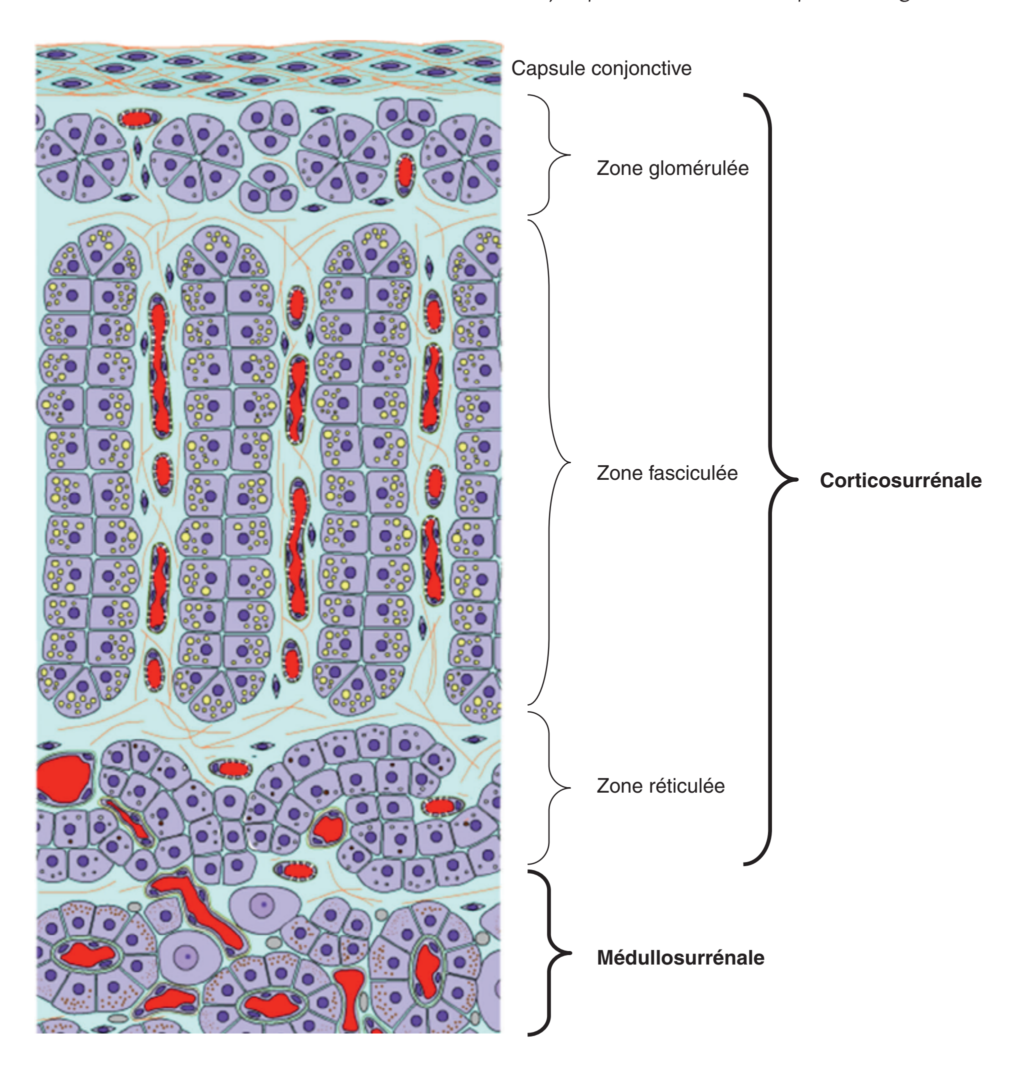



Figure 5.28

**Schéma de la structure histologique de la glande surrénale.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

Le tissu de soutien de nature conjonctive contient des capillaires fenestrés (figure 5.29A).

Les cellules de la zone glomérulée sécrètent une hormone minéralocorticoïde, l'aldostérone, sous le contrôle du système rénine-angiotensine. L'angiotensine II stimule la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien. L'aldostérone stimule la réabsorption du NaCl par les tubules rénaux (et par conséquent la rétention d'eau), régulant ainsi les variations de volume de liquide dans l'organisme.

## Zone fasciculée

La zone fasciculée est la zone intermédiaire et c'est aussi la zone la plus large du cortex surrénalien. Elle est faite de cellules polyédriques disposées en longues colonnes verticales ou cordons. Les colonnes sont séparées par de fines travées conjonctives contenant des capillaires fenestrés. Les cellules de la zone fasciculée possèdent un noyau arrondi et un cytoplasme abondant, clair, peu coloré, contenant de nombreuses gouttelettes lipidiques. Le cytoplasme a un aspect vacuolaire lié à la dissolution des gouttelettes lipidiques par les solvants des graisses utilisés pour la préparation des lames histologiques (figure 5.29B). Les cellules de la zone fasciculée portent ainsi le nom de spongiocytes du fait de cet aspect vacuolaire.

Les cellules de la zone fasciculée sécrètent principalement des hormones glucocorticoïdes (cortisol), sous le contrôle de l'ACTH. Le cortisol a de nombreux effets : il diminue notamment la synthèse protéique et augmente la glycémie. Un faible taux de cortisol dans le sang, le stress et la vasopressine (hormone antidiurétique, ADH) stimulent la sécrétion d'ACTH par les cellules basophiles de l'hypophyse antérieure.

La zone fasciculée est également le site de production de faibles quantités d'androgènes.

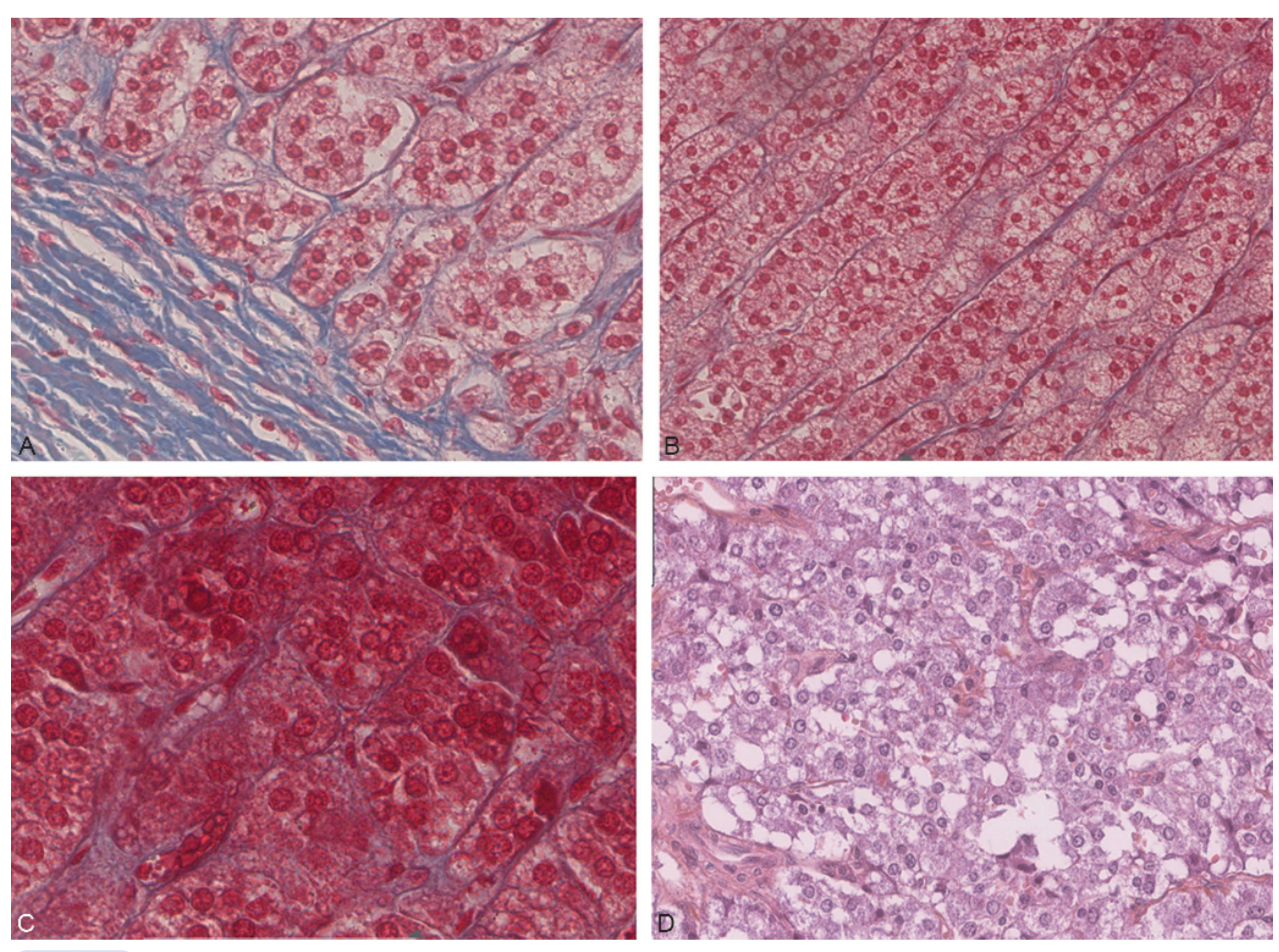



Figure 5.29

**Coupes histologiques de la glande surrénale.**

**A.** Zone glomérulée de la corticosurrénale. Notez l'observation de la capsule conjonctive dans le coin, en bas à gauche. **B.** Zone fasciculée de la corticosurrénale. **C.** Zone réticulée de la corticosurrénale. **D.** Médullosurrénale.

*(Photographies des coupes histologiques par Anne-Marie Courtot.)*

### Zone réticulée

La zone réticulée est la zone la plus interne du cortex surrénalien, mince, en contact avec la médullosurrénale. Les cellules de la zone réticulée sont plus petites que celles des zones glomérulée et fasciculée et elles perdent leur orientation. Les cellules sont disposées en réseaux de cordons anastomosés autour desquels des espaces abritent des capillaires fenestrés élargis. Le cytoplasme contient moins de gouttelettes lipidiques et de mitochondries, et renferme des lysosomes et des pigments de lipofuscine qui s'accumulent avec l'âge (figure 5.29C). La présence de ces dépôts de lipofuscine est une caractéristique de la zone réticulée par rapport aux deux autres zones. La lipofuscine est un résidu du métabolisme lipidique reflétant la dégradation qui se produit dans le cortex surrénalien.

Les cellules de la zone réticulée sécrètent des androgènes surrénaliens (déhydroépiandrostérone, DHEA ; androstènedione) en réponse à la stimulation par l'ACTH.

## Histologie de la médullosurrénale

La médullosurrénale occupe la partie centrale de la glande (figure 5.28). Elle est constituée de cellules polyédriques, sans orientation, disposées en amas, en cordons, et entourés par des capillaires sanguins. Les cellules possèdent un volumineux noyau, arrondi, pâle, et le cytoplasme est finement granulaire (figure 5.29D). Les granulations cytoplasmiques possèdent la propriété d'acquérir une coloration brune par réaction avec les sels de chrome (bichromate de potassium) : les cellules de la médullosurrénale sont ainsi dénommées cellules chromaffines. Ces granulations cytoplasmiques correspondent à des catécholamines intracellulaires (adrénaline, noradrénaline). Les catécholamines sont les principales hormones produites par la médullosurrénale. L'observation des cellules de la médullosurrénale en microscopie électronique met en évidence des granules à cœur dense excentré (où est stockée la noradrénaline) et des granules avec un cœur moins dense et plus central (où est stockée l'adrénaline).

## Vascularisation des glandes surrénales

Les glandes surrénales sont richement vascularisées (figure 5.30). Le sang artériel provient de trois types

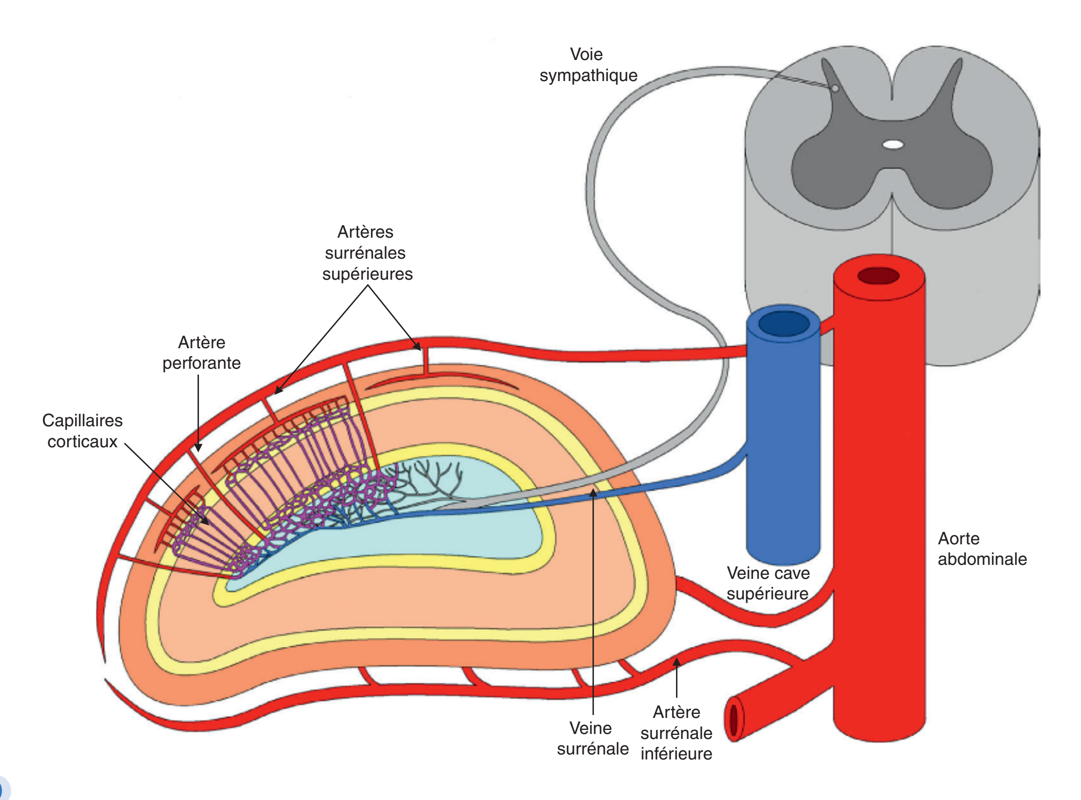



**Figure 5.30**

**Schéma de la vascularisation et de l'innervation de la glande surrénale.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

d'artères : les artères surrénales supérieures, branches multiples et grêles issues de l'artère diaphragmatique inférieure, les artères surrénales moyennes (inconstantes), branches de l'aorte, et les artères surrénales inférieures issues des artères rénales. Les artères surrénales traversent la capsule et forment un plexus artériel sous-capsulaire. À partir de ce plexus naissent les artères corticales qui donneront le réseau de capillaires qui cheminent dans les trois zones de la corticosurrénale. À la jonction avec la médullosurrénale, le sang capillaire se draine dans les sinus veineux de la médullosurrénale. La voie de retour est unique. Le sang veineux est drainé par la veine surrénale qui se déverse dans la veine rénale à gauche et dans la veine cave inférieure à droite.

Certaines branches artérielles, appelées artères perforantes, traversent verticalement la corticosurrénale sans y donner de branches et rejoignent directement le lit capillaire de la médullosurrénale.

Ainsi, la médullosurrénale est irriguée par du sang artériel apporté par les artères perforantes et du sang ayant drainé les zones de la corticosurrénale et contenant notamment des glucocorticoïdes.

## Innervation des glandes surrénales

La médullosurrénale fonctionne en synergie avec le système nerveux autonome (système nerveux sympathique). Les cellules chromaffines de la médullosurrénale sont stimulées par des fibres sympathiques préganglionnaires sécrétant de l'acétylcholine (figure 5.27). Les corps cellulaires des premiers neurones, ou neurones préganglionnaires, se trouvent dans la moelle épinière (ou moelle spinale). Les axones sympathiques préganglionnaires émergent myélinisés du système nerveux central et font synapse avec les cellules de la médullosurrénale. En réponse à un stress ou une urgence transitoire, les axones préganglionnaires sympathiques libèrent de l'acétylcholine. L'acétylcholine dépolarise la membrane cellulaire et une exocytose des catécholamines se produit, libérant adrénaline et noradrénaline. Ces hormones augmentent la fréquence cardiaque et la pression artérielle, favorisent l'hyperglycémie, entraînent la vasoconstriction des vaisseaux de la peau et des viscères et dilatent les bronchioles.

**Pathologie**

### Pathologies des glandes surrénales

La corticosurrénale peut être le siège d'un hypofonctionnement ou d'un hyperfonctionnement.
L'hypofonctionnement du cortex surrénalien se traduit par une insuffisance de production d'hormones. Cette pathologie est appelée maladie d'Addison et peut être secondaire à une destruction du cortex par un processus auto-immun ou par une maladie infectieuse (tuberculose). Cliniquement, la maladie d'Addison se manifeste par une faiblesse musculaire, une fatigue, une hypotension et une pigmentation cutanée.
L'hyperfonctionnement du cortex surrénalien se traduit par une production excessive d'hormones secondairement à l'existence d'une tumeur du cortex surrénalien ou à une hyperplasie diffuse du cortex. L'adénome surrénalien est une tumeur bénigne du cortex surrénalien qui sécrète du cortisol ou de l'aldostérone. Le corticosurrénalome est une tumeur maligne sécrétante (cortisol, androgènes) du cortex surrénalien. L'hypersécrétion de glucocorticoïdes (excès de cortisol) est à l'origine des manifestations cliniques du syndrome de Cushing. L'hypersécrétion de minéralocorticoïdes (excès d'aldostérone) est à l'origine des manifestations cliniques du syndrome de Conn (hypertension, fuite de potassium dans les urines).
L'hyperplasie congénitale des surrénales, secondaire à une anomalie enzymatique de la biosynthèse des hormones stéroïdes (déficit en 21-hydroxylase), est une maladie autosomique récessive dont l'incidence est estimée à un cas pour 11 000 naissances. Ce déficit aboutit à un défaut de production du cortisol, à une sécrétion excessive d'androgènes surrénaliens et, dans deux tiers des cas, à un déficit de sécrétion d'aldostérone (formes avec « perte de sel »). Le risque majeur est l'insuffisance surrénale aiguë, une urgence médicale.
La médullosurrénale peut être le siège de tumeurs :

- le phéochromocytome est une tumeur bénigne de la médullosurrénale observée chez l'adulte et sécrétant des catécholamines ; il se manifeste cliniquement par la triade caractéristique céphalée-palpitations-sueurs, accompagnée d'accès d'hypertension artérielle ;
- le neuroblastome est une tumeur maligne pédiatrique dérivée des cellules des crêtes neurales qui donnent le système nerveux sympathique ; le neuroblastome peut se développer à partir de n'importe quelle partie du système sympathique, mais la localisation la plus fréquente est intra-abdominale, surrénalienne.



## L'essentiel à retenir

**Hypothalamus**

- L'hypothalamus se forme à partir des parties latérales et du plancher du diencéphale. Des neurones caractérisés par leur capacité à fabriquer des hormones migrent au cours de l'embryogenèse dans l'hypothalamus pour se concentrer sous forme de noyaux parvicellulaires et magnocellulaires.
- Les noyaux parvicellulaires correspondent à des cellules neuroendocrines qui sécrètent des hormones peptidiques (CRH, GRH, TRH, GnRH, PRF, PIF) qui stimulent ou inhibent spécifiquement la sécrétion des hormones adénohypophysaires.
- Les noyaux magnocellulaires contiennent les corps cellulaires de neurones dont les axones traversent l'éminence médiane et se terminent dans le lobe postérieur de l'hypophyse où ils déchargent leur neurosécrétion (ADH et ocytocine) au niveau des capillaires.

**Hypophyse**

- L'hypophyse comprend l'adénohypophyse et la neurohypophyse. L'adénohypophyse provient de l'épiblaste situé en avant de la membrane pharyngée. La poche de Rathke ainsi formée est à l'origine du lobe antérieur de l'hypophyse, du lobe tubéral et du lobe intermédiaire. Le lobe antérieur synthétise des hormones glycoprotéiques (LH, FSH et TSH), des hormones peptidiques ou protéiques (GH, prolactine, ACTH). La sécrétion des hormones hypophysaires est régulée par les facteurs hypothalamiques qui sont véhiculés jusqu'à l'adénohypophyse par un système porte veineux. La neurohypophyse est un diverticule de l'hypothalamus situé en arrière de l'adénohypophyse formé par l'infundibulum, la tige pituitaire et le lobe postérieur. Elle contient des axones de neurones amyéliniques dont les corps cellulaires sont dans les noyaux magnocellulaires de l'hypothalamus, des pituicytes et des capillaires fenestrés. Les neurones sont de type neurosécréteur et produisent deux hormones, l'ocytocine et l'ADH.
- La régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire est complexe. Parmi les hormones régulatrices, certaines agissent directement (mélatonine de la glande pinéale), alors que d'autres agissent par rétrocontrôle positif ou négatif (hormones stéroïdes issues des gonades).

**Glande thyroïde**

- La glande thyroïde se forme à partir du plancher de l'intestin pharyngien et des corps ultimobranchiaux. Au cours de son développement, la glande thyroïde a tout d'abord une morphologie de glande exocrine avec un canal thyréoglosse qui la relie à l'extérieur. La glande s'enfonce dans le mésoblaste et le canal s'oblitère. La glande devient une glande endocrine qui stocke dans la colloïde les précurseurs de deux de ses hormones iodées, la triiodothyronine (T3) et la thyroxine (T4), alors que la calcitonine est directement libérée dans les capillaires.
- La glande thyroïde est composée de follicules thyroïdiens. Chaque follicule comprend un épithélium formé de deux types cellules, les thyréocytes et les cellules C, et une cavité remplie de colloïde.
- Les thyréocytes sont en relation avec la colloïde du côté apical et avec les capillaires sanguins du côté basal. Dans leur phase exocrine, les thyréocytes synthétisent la thyroglobuline qui passe dans la colloïde par exocytose. L'iodure est capté par les thyréocytes à partir du sang, puis oxydé au niveau du pôle apical des thyréocytes pour permettre l'iodation de la tyrosine de la thyroglobuline. L'enzyme responsable de ces étapes est une peroxydase. Dans leur phase endocrine, les thyréocytes captent la colloïde par endocytose. Les gouttelettes de colloïde fusionnent avec les lysosomes. Cette union permet la libération de la triiodothyronine et de la thyroxine par protéolyse de la thyroglobuline. Les hormones ainsi libérées rejoignent les capillaires sanguins et la circulation générale. Les thyréocytes sont régulés par l'axe hypothalamo-hypophysaire et par leurs propres hormones.
- Les cellules C sont des cellules endocrines qui sont en relation avec les capillaires sanguins. Elles sécrètent la calcitonine. Les cellules C sont régulées uniquement par un taux de calcium sanguin élevé (hypercalcémie). La calcitonine agit principalement au niveau des ostéoclastes en inhibant leur activité lorsque le taux sanguin de calcium est élevé.

**Glandes parathyroïdes**

- Les parathyroïdes sont quatre glandes endocrines qui dérivent des 3[es] et 4[es] poches branchiales entoblastiques. Elles sont situées sur la face postérieure de la thyroïde et contiennent les cellules principales.
- Les cellules principales sécrètent la parathormone qui agit en activant les ostéoclastes, libérant le calcium des réserves osseuses, augmentant ainsi la calcémie.
- Il existe un second type de cellules, les cellules oxyphiles dont le rôle est inconnu.

**Glandes surrénales**

- Les glandes surrénales sont situées contre le pôle supérieur des reins, mais il ne s'agit que d'un rapport anatomique, sans lien fonctionnel avec le système urinaire.
- Chaque glande surrénale est constituée de deux régions distinctes : la corticosurrénale en périphérie de la glande (cortex surrénalien) et, au centre, la médullosurrénale. Ces deux régions ont une origine embryologique, une structure histologique et des fonctions différentes.
- La corticosurrénale dérive du mésoblaste (prolifération cellulaire de l'épithélium cœlomique) et assure la synthèse d'hormones stéroïdes. La corticosurrénale est composée de trois zones histologiques concentriques, de dehors en dedans : la zone glomérulée, la zone fasciculée et la zone réticulée.
- La zone glomérulée est responsable de la synthèse des minéralocorticoïdes (principalement l'aldostérone) sous la dépendance du système rénine-angiotensine. La zone fasciculée, la plus large, assure la synthèse des glucocorticoïdes (principalement le cortisol) sous le contrôle de l'hormone hypophysaire ACTH. La zone réticulée assure la synthèse des androgènes surrénaliens.
- La corticosurrénale peut être le siège d'un hypofonctionnement ou d'un hyperfonctionnement (tumeurs, hyperplasie bilatérale des surrénales).
- La médullosurrénale dérive de l'ectoblaste (plus précisément des crêtes neurales). Les cellules chromaffines de la médullosurrénale assurent la synthèse des catécholamines (adrénaline et noradrénaline). Les cellules chromaffines sont stimulées par des fibres préganglionnaires du système nerveux sympathique.
- La médullosurrénale peut être le siège de tumeurs (phéochromocytome chez l'adulte, neuroblastome chez l'enfant).
- Les glandes surrénales sont richement vascularisées.

## ENTRAÎNEMENT 5 **QCM**

### QCM 1

Concernant l'hypothalamus :

**A** Il provient des dérivés dorsaux du diencéphale.
**B** Il contient des neurones qui se forment à partir de l'épithélium olfactif.
**C** Il est à l'origine de la neurohypophyse.
**D** Il contient des neurones qui secrètent des hormones.
**E** Il contient des corps cellulaires de neurones formant des noyaux.

### QCM 2

Concernant l'hypophyse :

**A** Elle a une double origine embryologique nerveuse.
**B** La poche de Rathke donne naissance à l'adénohypophyse.
**C** Le lobe antérieur est le lobe le plus volumineux de l'adénohypophyse.
**D** La neurohypophyse est en continuité avec l'hypothalamus.
**E** Les axones des cellules neurosécrétrices forment le tractus hypothalamo-hypophysaire.

### QCM 3

L'hypothalamus comprend :

**A** Des noyaux parvicellulaires disséminées dans l'hypothalamus.
**B** Des hormones stimulant les sécrétions de l'adénohypophyse.

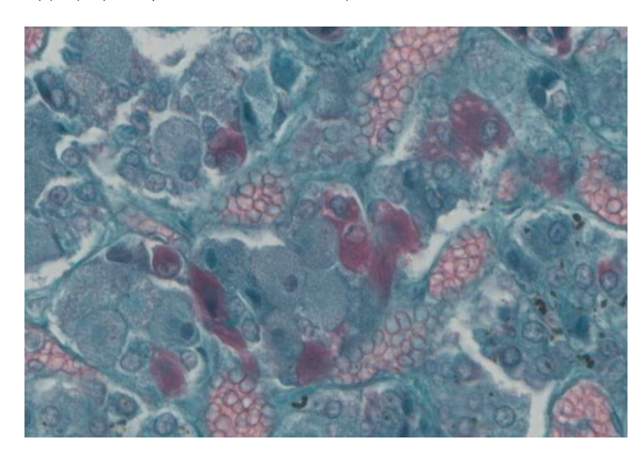
**C** Des facteurs inhibant les sécrétions de l'adénohypophyse.
**D** Des noyaux magnocellulaires qui contiennent les facteurs inhibiteurs de l'adénohypophyse.
**E** Des fibres qui relient les noyaux aux régions avoisinantes.

## QCM 4

L'hypophyse est formée de :
**A** Cellules basophiles.
**B** Cellules chromophobes.
**C** Corps cellulaires de neurones.
**D** Capillaires fenestrés.
**E** Pituicytes.

## QCM 5

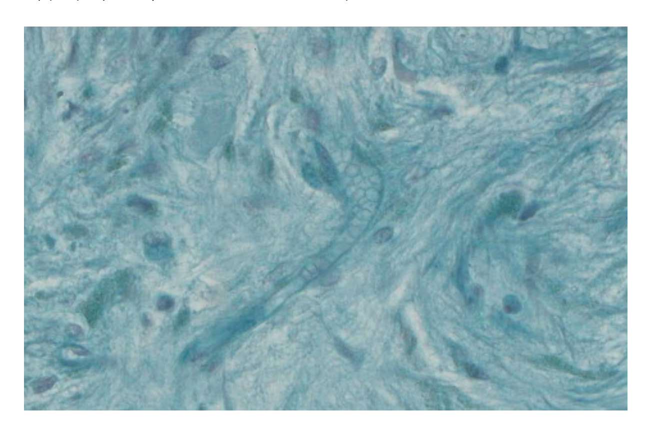
Sur la photographie ci-dessous prise au niveau de l'adéno-hypophyse, quels éléments sont présents ?



**A** Des capillaires sanguins.
**B** Des cellules neurosécrétrices.
**C** Des éléments du système porte.
**D** Des cellules glandulaires.
**E** Des pituicytes.

## QCM 6

Sur la photographie ci-dessous prise au niveau de la neuro-hypophyse, quels éléments sont présents ?



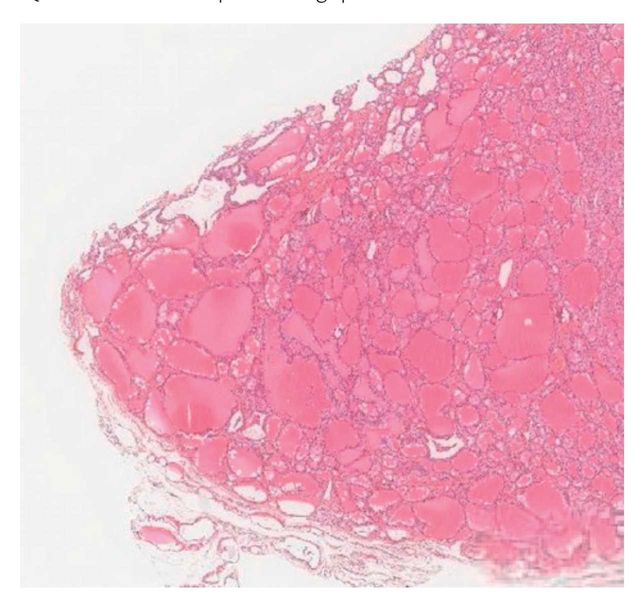
**A** Des capillaires sanguins.
**B** Des corps cellulaires de cellules nerveuses.
**C** Des axones de cellules nerveuses.
**D** Des éléments du système porte.
**E** Des cellules glandulaires.

## QCM 7

Les thyréocytes :
**A** Sont des cellules endocrines.
**B** Sécrètent la thyroxine dans la colloïde.
**C** Sécrètent la thyroglobuline dans la colloïde.
**D** Présentent des récepteurs à TSH.
**E** Varient de taille en fonction de leur activité.

## QCM 8

Que contient la coupe histologique ci-dessous ?



**A** Des cellules endocrines.
**B** De la colloïde.
**C** Des cellules au repos.
**D** Du tissu conjonctif.
**E** Des ovocytes.

## QCM 9

Les parathyroïdes :
**A** Sont des glandes exocrines.
**B** Sécrètent la thyroxine.
**C** Inhibent l'activité ostéoclastique.
**D** Concentrent l'iodure.
**E** Contiennent des cellules oxyphiles.

## QCM 10

À propos du développement de la glande surrénale :
**A** La médullosurrénale se développe à partir de l'ectoblaste.
**B** Les cellules chromaffines ont pour origine la crête neurale.

**C** La médullosurrénale est absente à la naissance.
**D** La corticosurrénale se développe en dedans des ébauches gonadiques.
**E** La corticosurrénale se développe à partir de l'ectoblaste.

### QCM 11

À propos de la corticosurrénale :
**A** La disposition des cellules glandulaires en amas arrondis s'observe dans la zone glomérulée.
**B** Les cellules de la zone réticulée se nomment des spongiocytes.
**C** Les cellules de la zone réticulée se nomment des cellules chromaffines.
**D** Les cellules de la zone fasciculée sont disposées en un réseau enchevêtré.
**E** Les cellules de la zone fasciculée contiennent des granules chromaffines.

### QCM 12

À propos de la médullosurrénale :
**A** Elle occupe la partie périphérique de la glande surrénale.
**B** Elle est composée de trois couches.
**C** Les cellules qui la constituent sont disposées sans orientation particulière.
**D** Les cellules qui la constituent contiennent des granules chromaffines.
**E** Les cellules qui la constituent sont stimulées par des fibres sympathiques.

Chapitre 6

# Peau et annexes cutanées

PLAN DU CHAPITRE

La peau occupe une place stratégique et privilégiée à l'interface entre l'extérieur et l'intérieur de l'organisme. C'est le plus étendu des organes; il correspond à 16 % du poids corporel. Cet organe d'origine ecto-mésoblastique est composé (figure 6.1) d'un épithélium pluristratifié, l'épiderme, d'un conjonctif sous-jacent, le derme; le derme repose sur un tissu conjonctivo-adipeux d'épaisseur variable, l'hypoderme. La peau est reliée aux tissus sous-jacents ou au périoste. Grâce à cette position, à sa structure étagée, à ses amarres et à ses annexes, la peau remplit de nombreuses fonctions : protection et cohésion, information et sensibilité, métabolisme général et thermorégulation, signalisation sexuelle.

# Embryologie et histologie de l'épiderme

L'épiderme correspond à la couche la plus superficielle de la peau. L'épiderme assure une fonction de protection mécanique par sa stratification, de protection chimique par la présence de kératine, de protection contre les ultraviolets grâce à l'action des mélanocytes. C'est un épithélium de revêtement pavimenteux stratifié kératinisé dans la constitution duquel entrent quatre populations cellulaires différentes : les kératinocytes, qui représentent la plus grande population cellulaire (85 à 90 % des cellules), les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel.

## Les kératinocytes

### Embryologie

L'épiderme et les annexes qui en dérivent proviennent de la portion épiblastique de l'ectoblaste. Les cellules forment primitivement une simple couche de cellules à l'origine des kératinocytes (figure 6.2A). À partir de la 4e semaine de développement, les cellules prolifèrent, formant en surface un épithélium pavimenteux simple, le périderme, reposant sur une couche de cellules basales (figure 6.2B). Les cellules du périderme se kératinisent, desquament et se retrouvent dans le liquide amniotique ou vont former avec d'autres éléments le *vernix caseosa*, élément qui protège et recouvre la peau du fœtus. Les cellules en desquamation du périderme sont remplacées par des cellules provenant de la couche basale qui se divisent activement.

À la 11e semaine de développement, les cellules de la couche basale, ou *stratum germinativum*, continuent à proliférer et sont à l'origine d'une couche intermédiaire située sous le périderme (figure 6.2C). Les cellules de cette couche sont à l'origine de la synthèse des protéines de la famille des kératines.

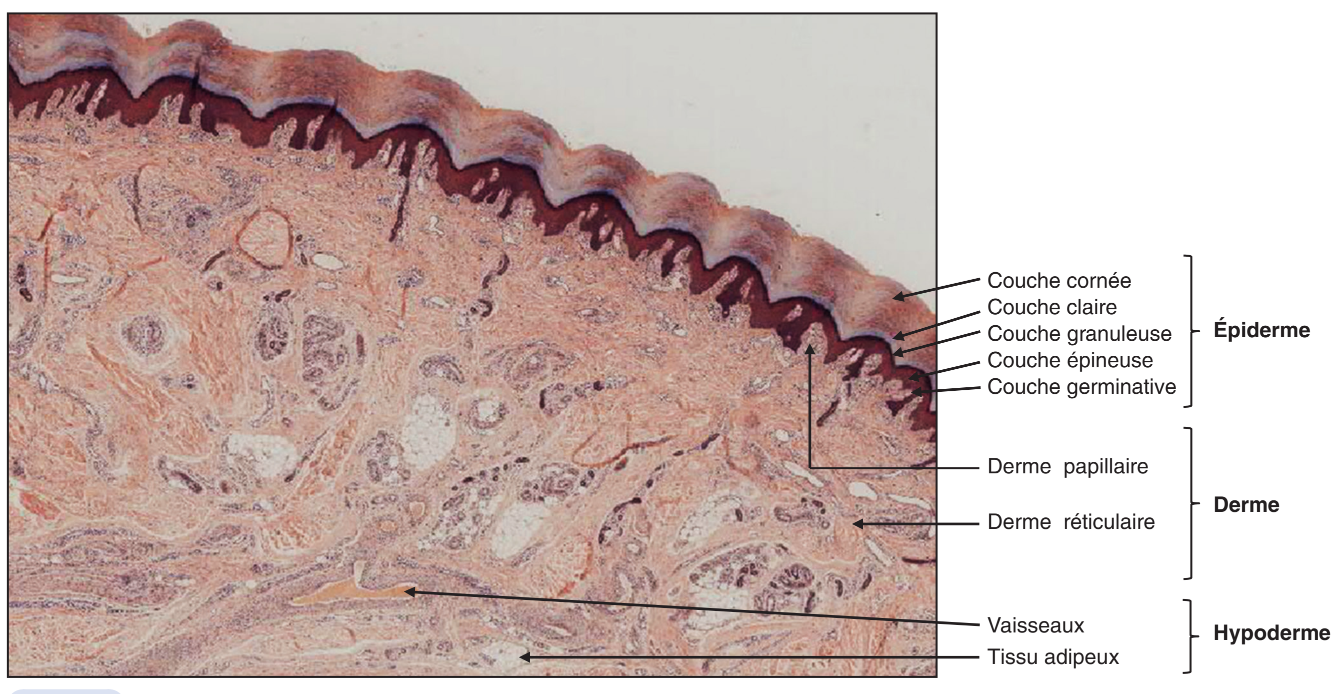



Figure 6.1

**Coupe transversale de l'épiderme, du derme et de l'hypoderme. Microscopie optique.**
*(Source : Anne-Marie Courtot)*

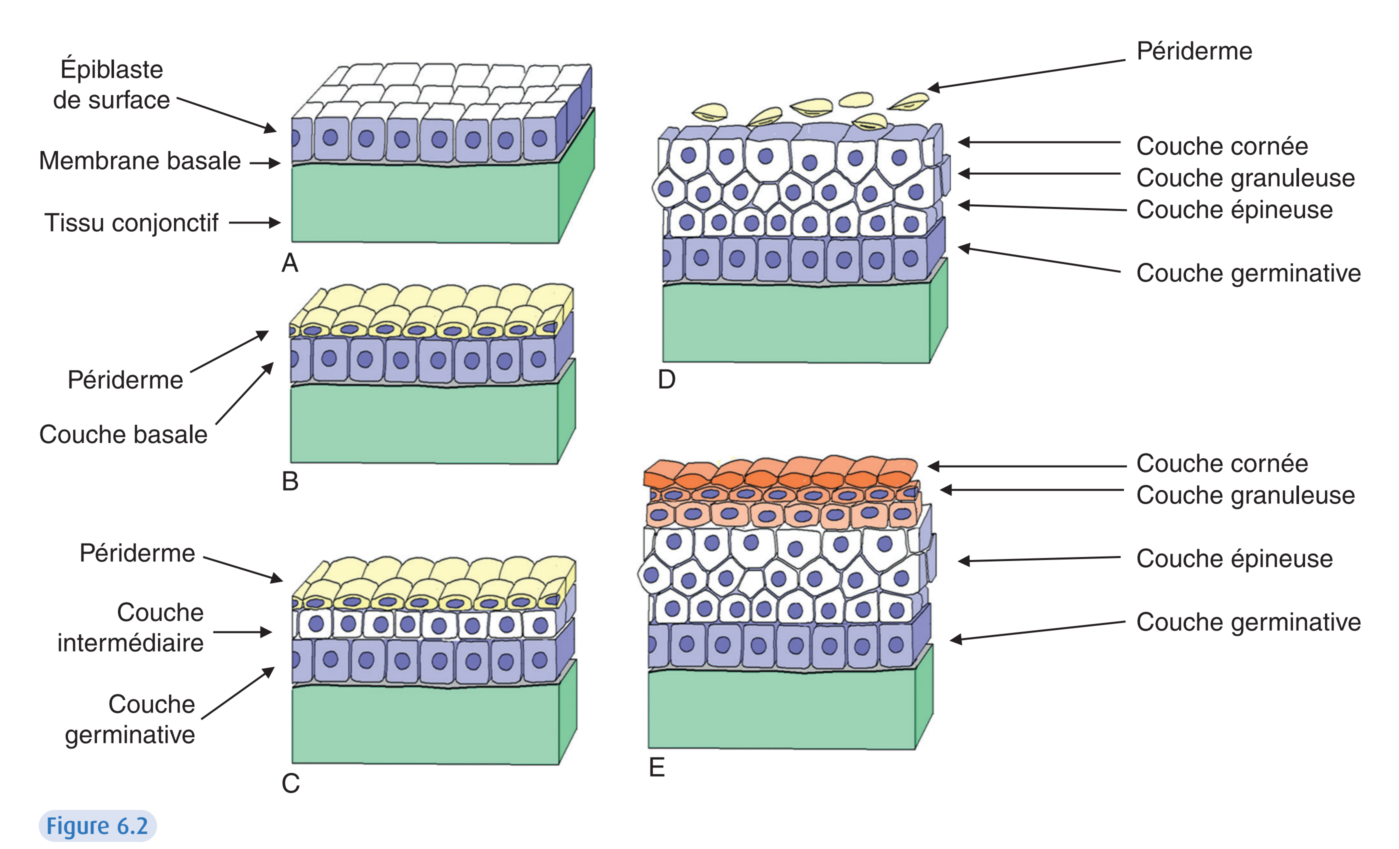



**Figure 6.2**

**Évolution des kératinocytes de l'épiderme depuis la formation de l'épiblaste jusqu'à la naissance.**
**A.** Formation de l'épiblaste. **B.** 4e semaine. **C.** 11e semaine. **D.** 5e mois. **E.** À la naissance.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

Au cours du 5e mois de développement, cette couche intermédiaire se différencie progressivement de la partie crâniale à la partie caudale de l'embryon, faisant place, de la profondeur à la surface à : la couche épineuse (*stratum spinosum*), la couche granuleuse (*stratum granulosum*) et la couche cornée (*stratum corneum*), faite de plusieurs couches de cellules mortes chargées de kératine et dont les cellules peuvent être retrouvées dans le liquide amniotique (figure 6.2D). À la naissance, toutes les couches de l'épiderme sont représentées et le périderme disparaît progressivement (figure 6.2E). Des dispositions particulières des cellules de la couche germinative dans la peau épaisse sont à l'origine des crêtes épidermiques qui donneront les empreintes digitales, ou dermatoglyphes.

L'évolution des cellules de la couche initiale et la stratification de l'épiderme est régulée par de nombreux facteurs. Parmi eux, citons la voie Notch impliquée dans l'évolution de l'épiderme, et le facteur de transcription p63 exprimé dans la couche basale. Des mutations du gène *p63* sont à l'origine de dysplasies ectodermiques et de tumeurs. Des miRNA, en particulier ceux de la famille miR-17, coordonnent les relations entre la protéine p63 et les MAPK impliquées dans la différenciation des kératinocytes.

## Histologie

La fonction primaire des kératinocytes est de produire la couche cornée, qui est une couche protectrice et semi-perméable. Cette fonction se réalise grâce à la synthèse de kératine molle, riche en lipides, pauvre en soufre et en cystine, par les kératinocytes. Cette kératine se distingue de la kératine dure pauvre en lipides, riche en soufre et en cystine qui se localise au niveau des ongles et des poils. Les kératines sont des hétérodimères de kératine de type 1 (acide) et de kératine de type 2 (neutre/basique). Ces hétérodimères se polymérisent pour former des filaments intermédiaires qui s'attachent aux desmosomes et aux hémidesmosomes. L'épiderme contient les kératines K5 et K14, mais également K1, K2, K10 et K11 dans les couches épineuse et granuleuse, et K9 dans les régions des paumes des mains et des plantes des pieds. De plus, les kératinocytes participent à la protection de la peau contre les ultraviolets en accumulant de la mélanine provenant des mélanocytes.

Cinq couches définissent de la profondeur à la surface de l'épiderme l'évolution des kératinocytes : la couche germinative reposant sur la membrane basale, la couche épineuse, la couche granuleuse, la couche claire et la couche cornée (figure 6.3).

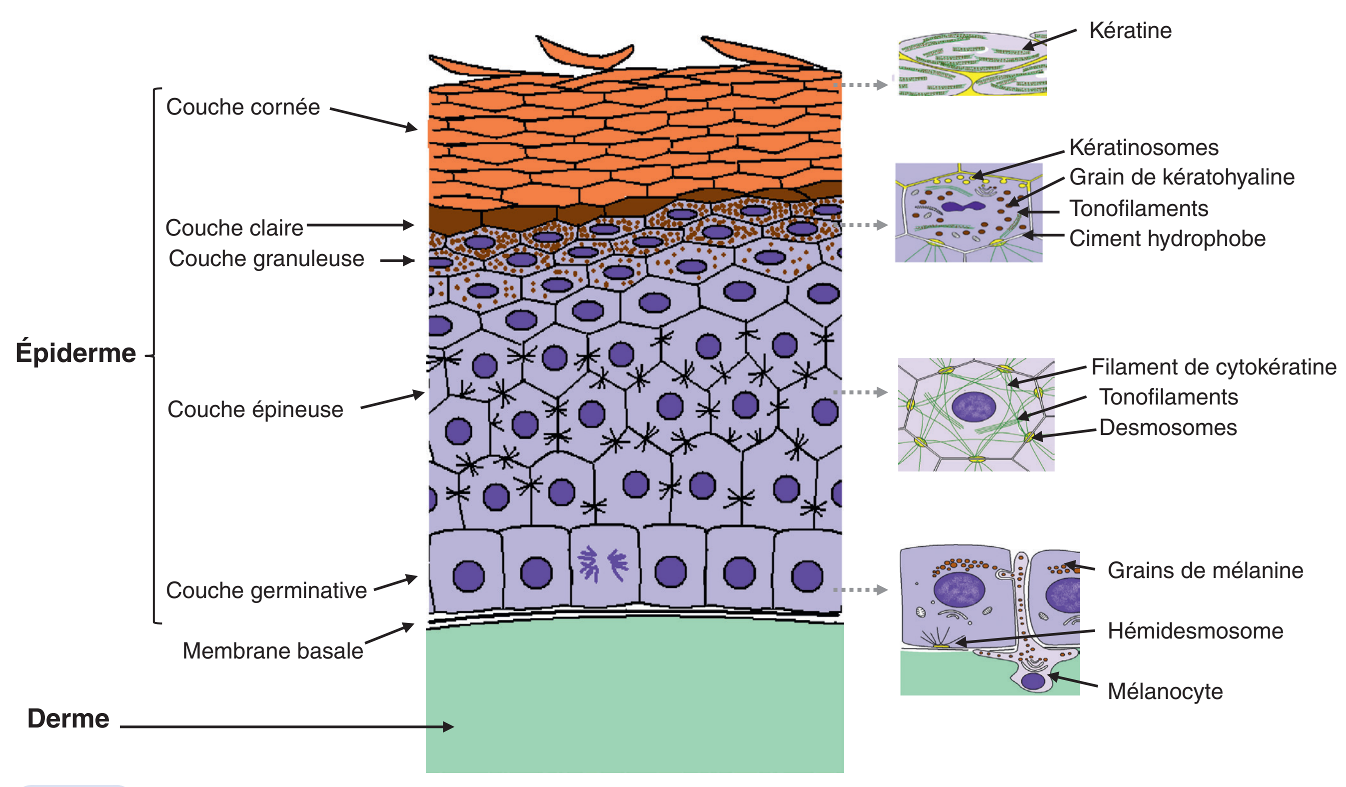



Figure 6.3

**Les différentes couches de l'épiderme : la couche germinative, la couche épineuse, la couche granuleuse, la couche claire et la couche cornée.**

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

## *Couche germinative*

La couche germinative correspond à la couche basale de l'embryon. Cette couche contient des cellules souches et assure, grâce aux nombreuses mitoses, le renouvellement et la réparation de l'épiderme. Les cellules s'organisent en une assise unique ; elles sont cubiques à noyau ovoïde, possèdent des grains de mélanine provenant des mélanocytes. Ces grains de mélanine ont un rôle de protection contre les ultraviolets. Les cellules sont reliées entre elles par des desmosomes et à la membrane basale par des hémidesmosomes. Dans cette couche se trouvent également des cellules non kératinisantes : les mélanocytes et les cellules de Merkel.

## *Couche épineuse*

Les kératinocytes s'organisent en cinq à six assises cellulaires. Dans les assises profondes, les cellules ont une forme polyédrique avec un noyau central arrondi, tandis que les cellules des assises superficielles sont plus aplaties. Les cellules sont fortement reliées les unes aux autres par de nombreux desmosomes donnant à cette couche une forte cohésion. Les tonofilaments, constitués de filaments de cytokératine, sont groupés en faisceaux et sont particulièrement nombreux dans les expansions cytoplasmiques en relation avec les desmosomes. Les cellules synthétisent des granules spécifiques, les futurs kératinosomes, qui seront excrétés par les cellules granuleuses dans l'espace intercellulaire. Dans les espaces intercellulaires se trouvent les expansions cytoplasmiques des mélanocytes et des cellules de Langerhans.

**NB** : La couche basale et la couche épineuse sont les deux couches vivantes de l'épiderme, formant la couche de Malpighi, ou corps muqueux de Malpighi.

## *Couche granuleuse*

Les kératinocytes forment une à cinq assises cellulaires. Les cellules sont aplaties, leurs noyaux commencent à dégénérer et, au sein des cellules apparaissent des grains de kératohyaline. Le contenu des grains de kératohyaline est ensuite dispersé dans le cytoplasme, provoquant la maturation de la filaggrine, à partir de son précurseur, la profilaggrine. La filaggrine induit l'agrégation des filaments de cytokératine qui vont ainsi s'organiser en un réseau qui va former la matrice cytoplasmique des cytokératine de la couche cornée. Les kératinosomes riches en lipides sont excrétés et leur contenu remplit les espaces intercellulaires de la couche granuleuse, formant un cément intercellulaire hydrophobe. Ils ont un rôle imperméabilisant et protecteur.

### *Couche claire*

La couche claire ne se trouve que dans la peau épaisse. Les kératinocytes forment de deux à cinq assises cellulaires sans noyau visible.

### *Couche cornée*

La couche cornée comprend une zone compacte et une zone de desquamation. Les cellules sont aplaties et forment quinze à vingt assises. Le noyau et tous les organites cellulaires ont disparu et le reste de la cellule est rempli par des fibres de kératine. Les cellules en surface sont entièrement kératinisées, perdent leurs relations intercellulaires et se détachent de l'épiderme par desquamation.

**NB** : Le renouvellement de l'épiderme est assuré par les cellules de la couche germinative qui se différencient en cellules cornées en deux semaines. Deux semaines supplémentaires sont nécessaires à leur desquamation.

**Synthèse de la vitamine D par les kératinocytes**

Le calcitriol, forme hormonale de la vitamine D, est le régulateur essentiel du calcium et du phosphate de l'organisme.
La synthèse de la vitamine D commence dans l'épiderme, en particulier dans les kératinocytes des couches germinative et épineuse, par la transformation photochimique (exposition aux ultraviolets) du 7-déshydrocholestérol en précholécalciférol qui est immédiatement converti en cholécalciférol, ou vitamine D3. La vitamine D3 est acheminée vers le foie où elle est hydroxylée puis vers le rein où elle est transformée en 1,25$(OH)_2$-D3, ou calcitriol. Elle peut également être transformée dans les kératinocytes en calcitriol. Grâce à la présence de récepteurs au sein des kératinocytes, cette hormone a une action paracrine au niveau de l'épiderme : elle inhibe la prolifération des kératinocytes et stimule leur différenciation. La vitamine D a également d'importantes fonctions immunomodulatrices.

**Pathologie**

### Tumeurs de l'épiderme

Les tumeurs de la peau sont fréquentes et souvent associées à des expositions prolongées aux ultraviolets.

**Carcinome basocellulaire**

Le carcinome basocellulaire est une tumeur maligne dérivée de l'épiderme et constituée par des cellules à haut rapport nucléo-cytoplasmique, ressemblant aux cellules basales de l'épiderme. Il s'agit de l'une des rares tumeurs, en pathologie humaine, qui, bien qu'invasive, ne donnent pas de métastases à distance. Ces tumeurs sont fréquentes dans les régions du corps très exposées aux radiations solaires comme la tête, le cou, la face dorsale des mains.

**Carcinome épidermoïde cutané**

Le carcinome épidermoïde cutané (ou carcinome spinocellulaire) est un cancer invasif développé à partir des cellules de la couche épineuse. Cette tumeur, qui franchit la couche germinative de l'épiderme, infiltre plus ou moins le derme profond.

# Les mélanocytes

## Embryologie

Des cellules des crêtes neurales se détachent de la partie dorsale du tube neural durant la 6e semaine de développement (figure 6.4) et migrent de façon dorso-latérale entre l'épiblaste et le dermomyotome. Ces cellules, ou mélanoblastes, envahissent l'épiderme au cours du développement, se transforment en mélanocytes et se placent au niveau de la jonction entre l'épiderme et le derme. La mélanine produite par ces cellules est distribuée aux kératinocytes soit pendant la période fœtale, soit après la naissance. Au cours de la 10e semaine de développement, de nombreux mélanoblastes migrent au niveau des follicules pileux.

Grâce à l'existence de mutants naturels et aux pathologies associées chez l'homme, il a été possible de mettre en évidence des facteurs clés impliqués dans la migration et la différenciation des mélanoblastes. Ainsi, le MITF (*Microphtalmia-associated Factor*) est un régulateur essentiel de la migration et du développement des mélanoblastes; il est en relation étroite avec la voie Wnt. D'autre part, les mélanoblastes expriment le récepteur c-Kit; son ligand, le *Stem Cell Factor* (SCF), joue un rôle dans la migration des mélanoblastes, dans la survie et la prolifération des mélanocytes.

## Histologie

Les mélanocytes forment 5 à 10 % des cellules de l'épiderme adulte. Ils ont deux rôles principaux : ils protègent les cellules de l'épiderme des rayons ultraviolets nocifs et ils sont à l'origine de la pigmentation de la peau, des poils et des cheveux. Le nombre de mélanocytes pour une même personne varie en fonction de la région du corps (figure 6.5).

Les mélanocytes sont localisés principalement au niveau de la couche basale de l'épiderme et dans le follicule pileux. Ils sont reliés fonctionnellement aux fibroblastes du

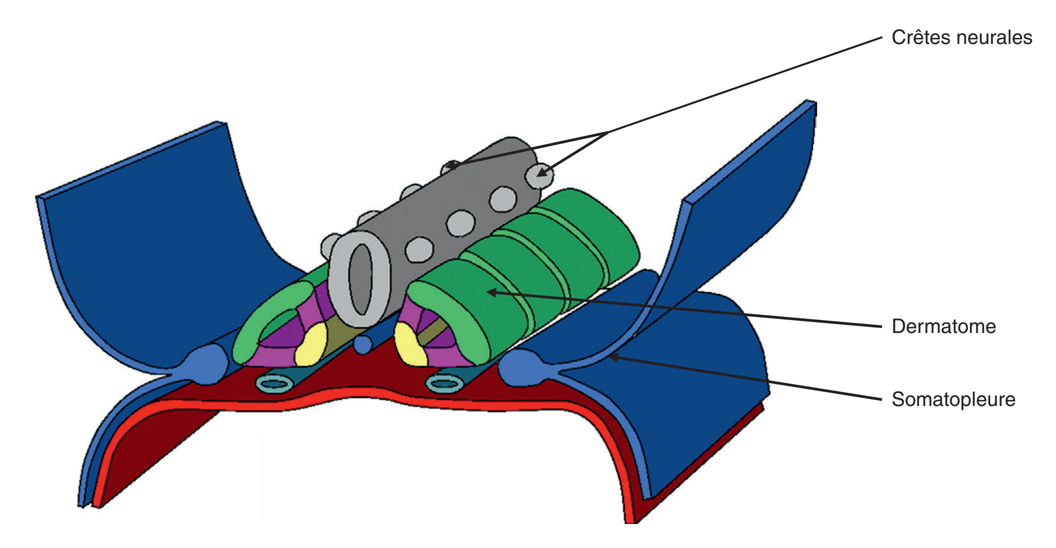



Figure 6.4

**Embryologie du derme.**
Le derme provient du dermatome des somites, de la somatopleure de la lame latérale et, au niveau de la tête, des crêtes neurales.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

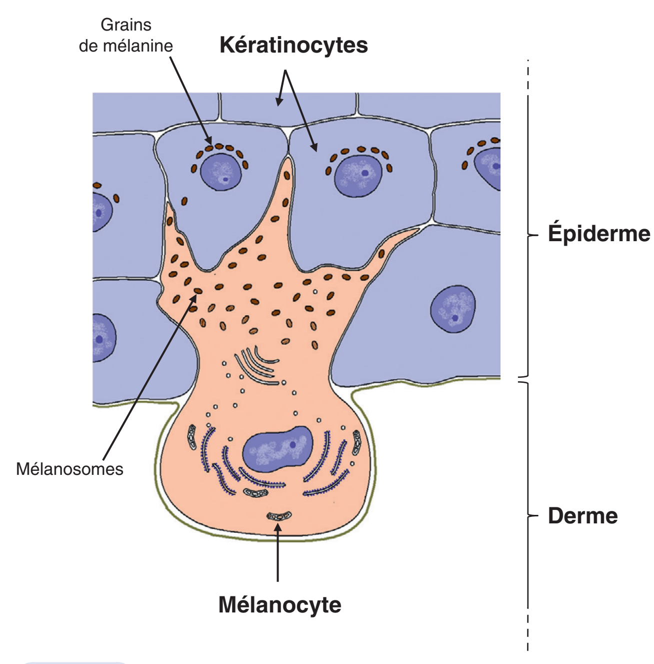



Figure 6.5

**Mélanocyte et kératinocytes.**
Synthèse de la mélanine dans les mélanosomes au sein du mélanocyte et migration de la mélanine dans les kératinocytes.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

derme et aux kératinocytes de l'épiderme. Les mélanocytes sont des cellules ramifiées caractérisés par la présence de mélanosomes au sein de leur cytoplasme. Les mélanosomes proviennent de l'appareil de Golgi et du réticulum endoplasmique. Ils contiennent de nombreuses enzymes dont la tyrosinase, qui est l'enzyme indispensable à la synthèse de la mélanine. La mélanine est produite à partir de la L-tyrosine. La tyrosinase la transforme par hydroxylation en L-Dopa puis en dopaquinone par oxydation. La dopaquinone est à l'origine des deux types de pigments mélaniques : l'eumélanine (de couleur noir-marron) et la phéomélanine (de couleur jaune orangé) qui coexistent dans la même cellule.

Les mélanosomes sont classés en fonction de leur état de maturation : les stades 1 et 2 correspondent à des formes immatures. Ce n'est qu'au stade 3 que la mélanine commence à s'accumuler et, au stade 4, les mélanosomes sont remplis de mélanine. Les mélanosomes se déplacent dans les prolongements de la cellule jusqu'à leurs extrémités, puis ils sont expulsés de la cellule et viennent fusionner avec la membrane des kératinocytes.

À l'intérieur des kératinocytes, les grains de mélanine s'orientent de façon à protéger le noyau. La relation privilégiée entre un mélanocyte et les kératinocytes avoisinants est à l'origine de la notion d'unité mélano-épidermique : un mélanocyte est associé à environ trente-six kératinocytes.

La régulation de la synthèse de la mélanine fait intervenir de nombreux facteurs externes. Parmi eux, un polypeptide provenant de l'hypophyse, l'*alpha-Melanocyte Stimulating Hormone*, ou α-MSH, agit en se liant à un récepteur MC1R situé sur les mélanocytes. Cette liaison est à l'origine de la stimulation de la tyrosinase par la voie de l'adénylcyclase.

Par ailleurs, le facteur de transcription associé à la microphtalmie, ou MITF, est un élément régulateur clé de la pigmentation en relation avec les facteurs environnementaux (ultraviolets, facteurs secrétés par les fibroblastes et les kératinocytes). L'exposition solaire entraîne une stimulation de la mélanogenèse et une augmentation du nombre

des mélanocytes par différenciation de mélanoblastes quiescents ou par division cellulaire de la cellule mature.

**Pathologie**

### Anomalie et pathologie des mélanocytes

**Albinisme**

L'albinisme (un cas pour 20 000 naissances) se caractérise par une absence totale ou partielle de pigmentation de la peau, des poils, des cheveux, des yeux, due à l'absence de mélanine. Les personnes albinos ont une vision déficiente et sont sujettes à des cancers de la peau si elles ne sont pas protégées du soleil. Cette pathologie est due à une absence de la biosynthèse de la mélanine. L'albinisme est une maladie génétique récessive liée à l'X.

**Vitiligo**

Le vitiligo (1 à 3 % de la population) correspond à l'absence totale ou partielle de mélanocytes dans certaines régions de l'épiderme et se traduit par la présence de taches irrégulières et blanches préférentiellement au niveau du visage, des pieds, des mains et des articulations. Une origine auto-immune et une prédisposition génétique sont connues.

**Nævus**

Les nævus, ou grains de beauté, sont des proliférations bénignes de mélanocytes qui apparaissent à la naissance, dans l'enfance ou dans l'adolescence. Ces nævus mélanocytaires prolifèrent à la jonction dermoépidermique.

**Mélanome**

Le mélanome est un cancer de la peau développé à partir des mélanocytes. Il affecte tous les âges mais est exceptionnel avant la puberté. L'exposition solaire et aux rayonnements ultraviolets est un facteur de risque.

## Les cellules de Langerhans

### Embryologie

Les cellules de Langerhans dérivent des cellules souches hématopoïétiques :

- une part de la population des cellules de Langerhans de l'adulte, à durée de vie longue et se renouvelant de manière autonome, seraient directement issues de précurseurs macrophagiques produits dans la vésicule ombilicale de la 7e à la 9e semaine de développement (cf. figure 1.21 au chapitre 1) ;
- une autre part, à renouvellement rapide, est issue des cellules souches hématopoïétiques situées dans la moelle osseuse : elles migrent *via* le sang vers l'épiderme pendant toute la vie (cf. « Monocytes » au chapitre 11).

Le GM-CSF induit la prolifération et la différenciation des précurseurs des cellules de Langerhans, ainsi que leur activation.

### Histologie

Les cellules de Langerhans représentent 3 à 5 % des cellules épidermiques et font partie du groupe des cellules dendritiques. Elles appartiennent, avec les lymphocytes, aux acteurs de l'immunité de la peau et appartiennent à la famille des phagocytes mononucléés. Ce sont les cellules présentatrices d'antigène de l'épiderme. Elles présentent un noyau ovoïde et un cytoplasme clair riche en lysosomes et en granules de Birbeck, inclusions caractéristiques formées par le bourgeonnement du système golgien. Le nombre de granules de Birbeck augmente après endocytose de substances antigéniques.

Les cellules de Langerhans sont surtout situées dans la couche épineuse de l'épiderme. Leurs prolongements s'étendent entre les kératinocytes de toutes les couches de l'épiderme. Elles ne possèdent pas de desmosomes mais la E-cadhérine joue un rôle important dans leur adhérence aux kératinocytes. Elles sont dépourvues de grains de mélanine. Après avoir capté l'antigène, les cellules de Langerhans, activées, quittent l'épiderme et gagnent les ganglions lymphatiques satellites où elles présentent les déterminants antigéniques aux lymphocytes T comme les autres cellules dendritiques immunitaires du corps (cf. chapitre 12).

Les lymphocytes font partie des autres cellules immunologiques de l'épiderme. Ils sont présents dans les couches profondes de l'épiderme. Ce sont le plus souvent des lymphocytes T $CD8^+$.

## Les cellules de Merkel

### Embryologie

Les cellules de Merkel apparaissent entre les 2e et 3e mois de développement. Elles proviennent des cellules des crêtes neurales.

### Histologie

Les cellules de Merkel se situent au niveau de la couche germinative et du follicule pileux (figure 6.6). Ce sont des mécanorécepteurs à adaptation lente responsables de la sensation tactile fine. Les cellules de Merkel sont présentes sous forme isolée ou en amas (corpuscules tactiles). Ces cellules détectent, par leurs microvillosités, les déformations localisées et libèrent

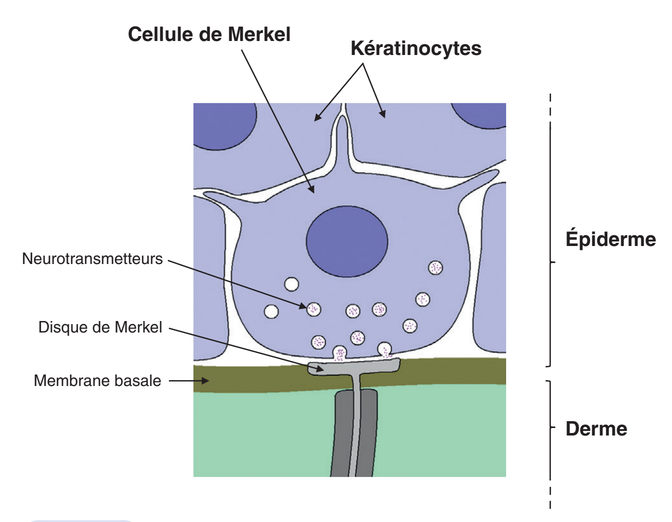



Figure 6.6

**Cellule de Merkel.**
**Libération de neuromédiateurs vers les axones dont la partie terminale se présente sous la forme d'un disque aplati.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

des neuromédiateurs vers des axones dont les parties terminales sont amyéliniques et qui se présentent sous forme de disques aplatis. De plus, ce sont des acteurs du système neuro-endocrino-immunitaire de la peau.

# Embryologie et histologie du derme

## Le derme

### Embryologie

Le derme a une origine à la fois mésoblastique et ectoblastique. En effet, il provient principalement de la somatopleure de la lame latérale et du dermatome des somites (figure 6.4) mais, au niveau de la tête, le derme provient des cellules des crêtes neurales. La vascularisation du derme commence à la 4e semaine de développement. Les vaisseaux sanguins prennent leurs localisations définitives à la 8e semaine de développement. Le collagène et les fibres élastiques de ce tissu conjonctif apparaissent vers la 11e semaine de développement. Le derme continue sa différenciation au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse et après la naissance. Les papilles dermiques commencent à se développer en même temps que les crêtes épidermiques au cours du 3e mois de développement.

La formation du derme est sous l'influence du milieu environnant (tube neural, ectoderme et mésoderme).

### Histologie

C'est un tissu conjonctif lâche en surface et plus dense en profondeur, formé principalement de cellules conjonctives à l'origine de la matrice extracellulaire et des fibres de collagène et élastiques, de cellules dendritiques, de macrophages et de mastocytes. Il contient des terminaisons nerveuses spécialisées, des corpuscules sensoriels, et un réseau vasculaire très particulier (figure 6.1 et cf. *infra* « Vascularisation et innervation de la peau »). Il abrite des annexes épidermiques : les glandes sudoripares eccrines et apocrines et des follicules pilo-sébacés.

Il peut être divisé en deux zones :

- la zone papillaire, ou derme papillaire : dans sa partie supérieure, le derme forme, en regard des crêtes épidermiques, des papilles dermiques, primaires et secondaires. Ces papilles renferment du collagène de type I et III et des fibres élastiques, orientées perpendiculairement par rapport à la jonction dermoépidermique. Cette zone est richement vascularisée et innervée (cf. figures 6.8 et 6.9). Elle contient également des corpuscules tactiles, les corpuscules de Wagner-Meissner ;
- la zone réticulaire, ou derme réticulaire : dans sa partie profonde, le derme, épais, forme la zone réticulaire. Il contient du collagène de type I disposé en treillis et des fibres élastiques. Les fibres sont surtout orientées de manière parallèle à la jonction dermoépidermique.

Le derme contient des fibroblastes et d'autres cellules libres, parmi elles des cellules de défense.

## La zone de jonction dermoépidermique

La zone de jonction entre l'épiderme et le derme est une zone de soutien, d'adhérence et d'échange qui relie deux couches de densité différente, l'épiderme et le derme. Ces couches peuvent être soumises à des forces de cisaillement en particulier au niveau de la pulpe des doigts, de la paume des mains et de la plante des pieds. Dans ces régions, il existe des replis remarquables qui augmentent la surface de jonction entre l'épiderme et le derme, les crêtes épidermiques, en relation avec les papilles dermiques (figure 6.7).

La zone de jonction comprend :

- les hémidesmosomes, qui attachent les cellules de la couche germinative à la membrane basale par l'intermédiaire d'intégrines ;
- la membrane basale, qui est l'interface entre l'épiderme et le derme. Elle met en relation le cytosquelette des cellules de la couche germinative avec le réseau fibreux du derme. C'est un feuillet acellulaire qui contient la lame basale et la lame réticulée :

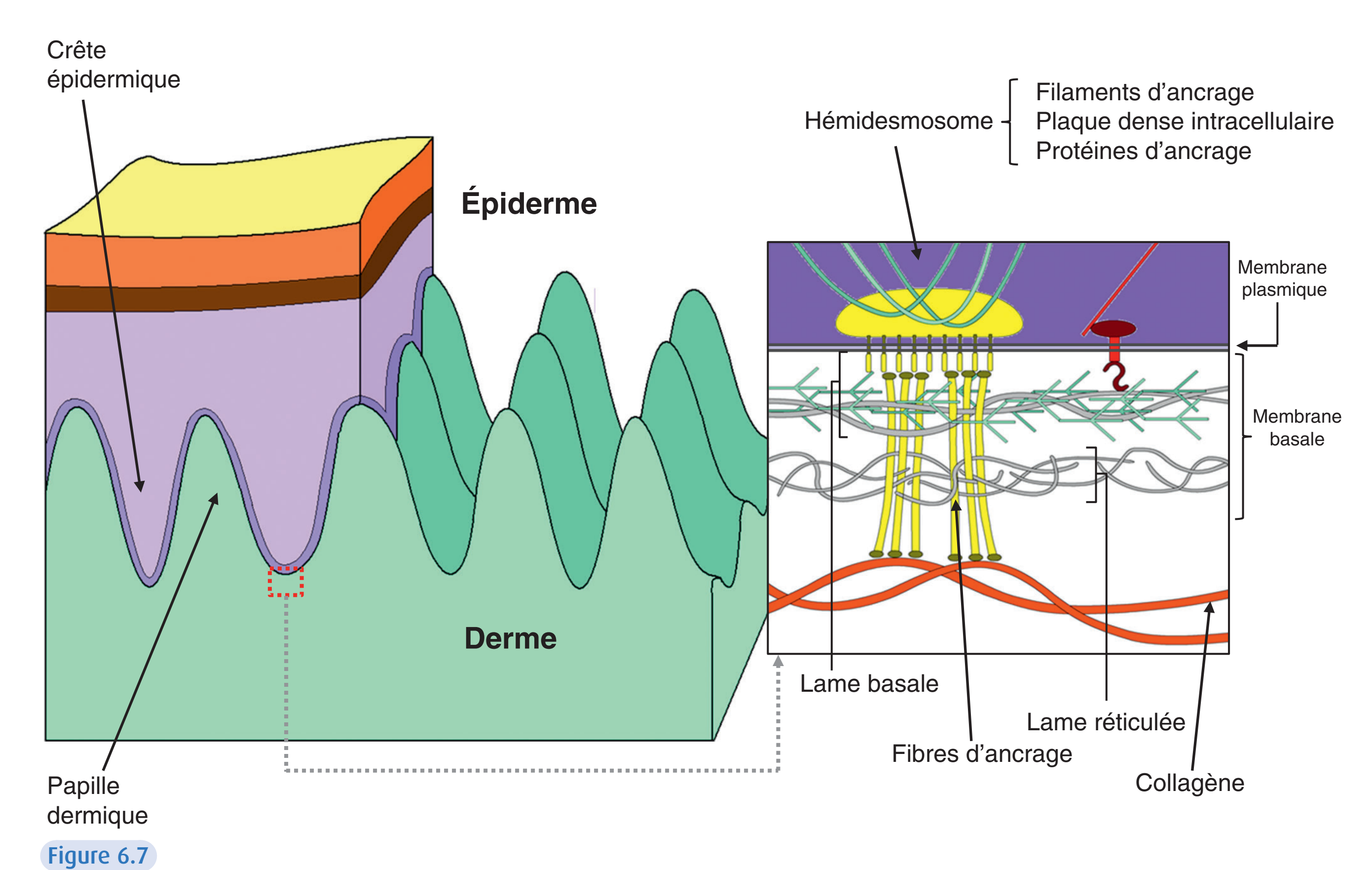



Figure 6.7

**Crêtes épidermiques, papilles dermiques et jonction dermoépidermique.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

– la lame basale est en contact avec le pôle basal des cellules de l'épiderme. Elle contient un réseau de fibres de collagène de type IV et un réseau de glycoprotéines, les laminines, qui hébergent la fibronectine et des protéoglycanes sulfatées ;
– la lame réticulée est élaborée par les cellules du derme. Elle est constituée d'un réseau de fibres de collagène de type III (réticuline) et d'une matrice amorphe.

Des fibres de collagène de type VII du derme traversent la membrane basale et se lient à la membrane plasmique des cellules de l'épiderme au niveau des hémidesmosomes.

**Pathologie**

### Psoriasis

Le psoriasis est une maladie chronique qui touche à la fois l'épiderme et le derme et qui se traduit par une anomalie du contrôle de la prolifération des cellules de la couche germinative : celles-ci se multiplient de façon anarchique et, de ce fait, les cellules des couches superficielles se kératinisent de façon incomplète (à l'origine de couches de pellicules blanches, les squames). La microcirculation anormale est associée à la présence d'un grand nombre de cellules inflammatoires.

## Embryologie et histologie de l'hypoderme

### Embryologie

L'hypoderme se forme à partir du 2e trimestre de développement et continue son développement après la naissance. Il se différencie à partir des éléments mésenchymateux provenant du mésoblaste.

### Histologie

L'hypoderme, appelé encore tissu sous-cutané, est situé sous le derme. Il est composé d'un tissu conjonctif lâche contenant des adipocytes et des fibres de collagène. Il comprend deux parties : une partie superficielle, le pannicule adipeux formé de lobules d'adipocytes, et une partie profonde ou couche fibreuse qui est reliée au derme par du tissu conjonctif dense, les ligaments cutanés. L'hypoderme est richement vascularisé. Cette propriété permet la capture rapide de médicaments injectés à son niveau. Il contient également des récepteurs sensitifs encapsulés, les corpuscules de Vater-Pacini.

Il intervient dans le stockage et la libération des lipides. C'est un organe endocrinien qui synthétise et sécrète des adipokines, qui peuvent agir au niveau local ou par voie systémique et influencer tous les autres organes impliqués dans la physiologie. Mais il joue également un rôle fondamental dans la thermorégulation par le caractère isolant de la graisse. Il protège l'organisme des chocs. Ainsi, au niveau du talon, la graisse des lobules est semi-liquide et la division du pannicule adipeux réalise des chambres de pression hydraulique, absorbeur de pression.

# Vascularisation et innervation de la peau

## Vascularisation

L'épiderme est avasculaire : il est nourri à partir des capillaires des papilles dermiques. La vascularisation du derme a non seulement un rôle nourricier mais elle a également un rôle de thermorégulation (grâce à l'existence de shunts artérioveineux).

### Embryologie

La vascularisation commence à s'installer sous forme d'une couche située sous le derme à la 4e semaine de développement. À partir de cette couche vasculaire, les vaisseaux prennent leur localisation définitive à la 8e semaine de développement dans le derme où ils s'organisent en deux couches parallèles à partir desquelles se forment des vaisseaux. Le système vasculaire continue à se développer après la naissance.

### Histologie

Il existe un premier réseau artériel hypodermique qui est relié à un réseau profond dermique qui chemine parallèlement à la surface de la peau (figure 6.8). Ce réseau dermique

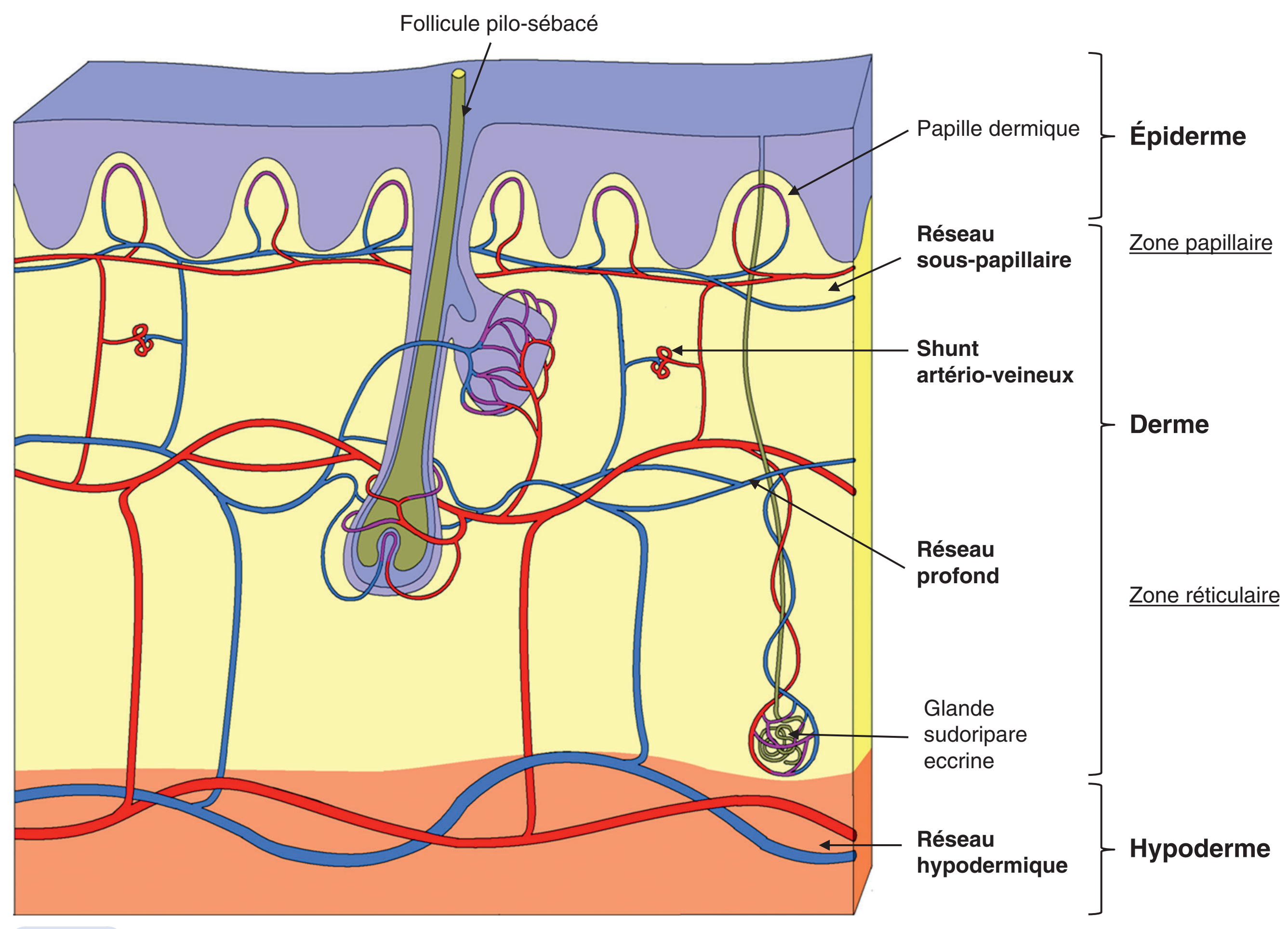



Figure 6.8

**Vascularisation de la peau. Détails des trois réseaux interconnectés.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

profond envoie des branches ascendantes qui traversent le derme et forment un réseau sous-papillaire d'où partent des capillaires en anse vers les papilles. D'autres branches vont irriguer les follicules pileux, les glandes sudoripares et sébacées. Les veines cheminent parallèlement aux artères et les vaisseaux lymphatiques naissent sous forme de sacs borgnes à partir des capillaires situés dans les papilles et forment deux plexus qui accompagnent les plexus sanguins.

Dans certaines régions de la peau (pulpe des doigts et des orteils, lit de l'ongle, régions palmaires et plantaires et des oreilles), la microcirculation est très développée et il existe des shunts artérioveineux situés entre les deux plexus principaux, dont certains sont des glomus de Masson. Le glomus est un shunt artérioveineux de structure particulière qui sous-tend un arc formé d'une artériole possédant une couche de cellules musculaires lisses importante, de capillaires et d'une veinule. Ces structures sont liées au rôle thermorégulateur de la circulation sanguine au niveau du derme : en effet, selon l'état des cellules musculaires, les shunts peuvent réduire le flux sanguin dans la couche papillaire pour minimiser la perte de chaleur quand il fait froid et, à l'inverse, ils peuvent accélérer ce flux par temps chaud pour augmenter la perte de chaleur. Ces shunts sont contrôlés par le système nerveux végétatif.

**Pathologie**

### Escarres

Lors d'alitements prolongés, des troubles de la circulation peuvent survenir et des régions du corps peuvent s'ulcérer, formant des escarres.

## Innervation

### Histologie

La peau est un organe sensoriel majeur. Les trois compartiments de la peau, l'hypoderme, le derme et l'épiderme (sauf la couche cornée), sont innervés. Des fibres motrices innervent les vaisseaux, le muscle arrecteur du poil et les glandes sudoripares dans le derme. De plus, du fait de sa position, la peau se comporte comme un récepteur majeur de l'organisme qui répond à des stimulus mécaniques, thermiques ou à la douleur. Cette propriété est due à la présence d'un grand nombre de récepteurs sensitifs, qui sont les prolongements des neurones pseudo-unipolaires des ganglions rachidiens (ou ganglions spinaux) (figure 6.9). Ils se présentent sous forme de terminaisons nerveuses libres (récepteurs non encapsulés) ou de structures plus complexes incluant des capsules conjonctives (récepteurs encapsulés). Dans ce cas, ces récepteurs sont entourés d'une structure particulière et d'une capsule périneurale, ces éléments renforçant la transduction dans les axones.

Les récepteurs non encapsulés correspondent :

- aux cellules tactiles de Merkel à l'origine de la sensibilité tactile fine (cf. *supra* « Épiderme » et figure 6.6) ;
- aux terminaisons nerveuses libres du derme papillaire et des couches inférieures de l'épiderme : ces fibres sont des fibres thermoréceptrices et nociréceptrices (perception de la douleur) ;
- aux fibres nerveuses sensitives au niveau de la racine des poils.

Les récepteurs encapsulés sont des mécanorécepteurs tactiles. Les corps cellulaires des neurones correspondants sont les neurones pseudo-unipolaires des ganglions rachidiens. Ils sont en relation avec des cellules d'origine schwannienne et sont entourés d'une capsule conjonctive. Parmi eux, citons (figure 6.10) :

- les corpuscules de Wagner-Meissner, qui sont des corpuscules présents dans les papilles dermiques de la peau épaisse et dans la couche papillaire des extrémités des doigts, des paumes des mains et des plantes des pieds. Ce sont des mécanorécepteurs sensibles au contact léger et à la pression. Ils sont formés de cellules de Schwann organisées en pile, de fibres de collagène qui s'attachent à la membrane basale de l'épiderme, d'une capsule périneurale à leur base, d'axones terminaux organisés en spirales ;
- les corpuscules de Vater-Pacini, qui sont de volumineuses structures ovalaires situées dans le derme réticulaire et dans l'hypoderme. Ils sont spécialisés dans la perception de vibrations, de pressions, du toucher grossier et de mouvements. Ils sont composés d'une capsule externe contenant des cellules de Schwann organisées en lamelles concentriques, de fibres de collagène, et, au centre, d'un axone amyélinique ramifié ;
- les corpuscules de Ruffini, sont d'autres mécanorécepteurs encapsulés sensibles aux pressions qui se trouvent dans le derme. Quelques cellules d'origine schwanniennes entourent la fibre nerveuse. Les ramifications nerveuses sont liées à des fibres de collagène. Ces structures sont entourées d'une capsule périneurale.

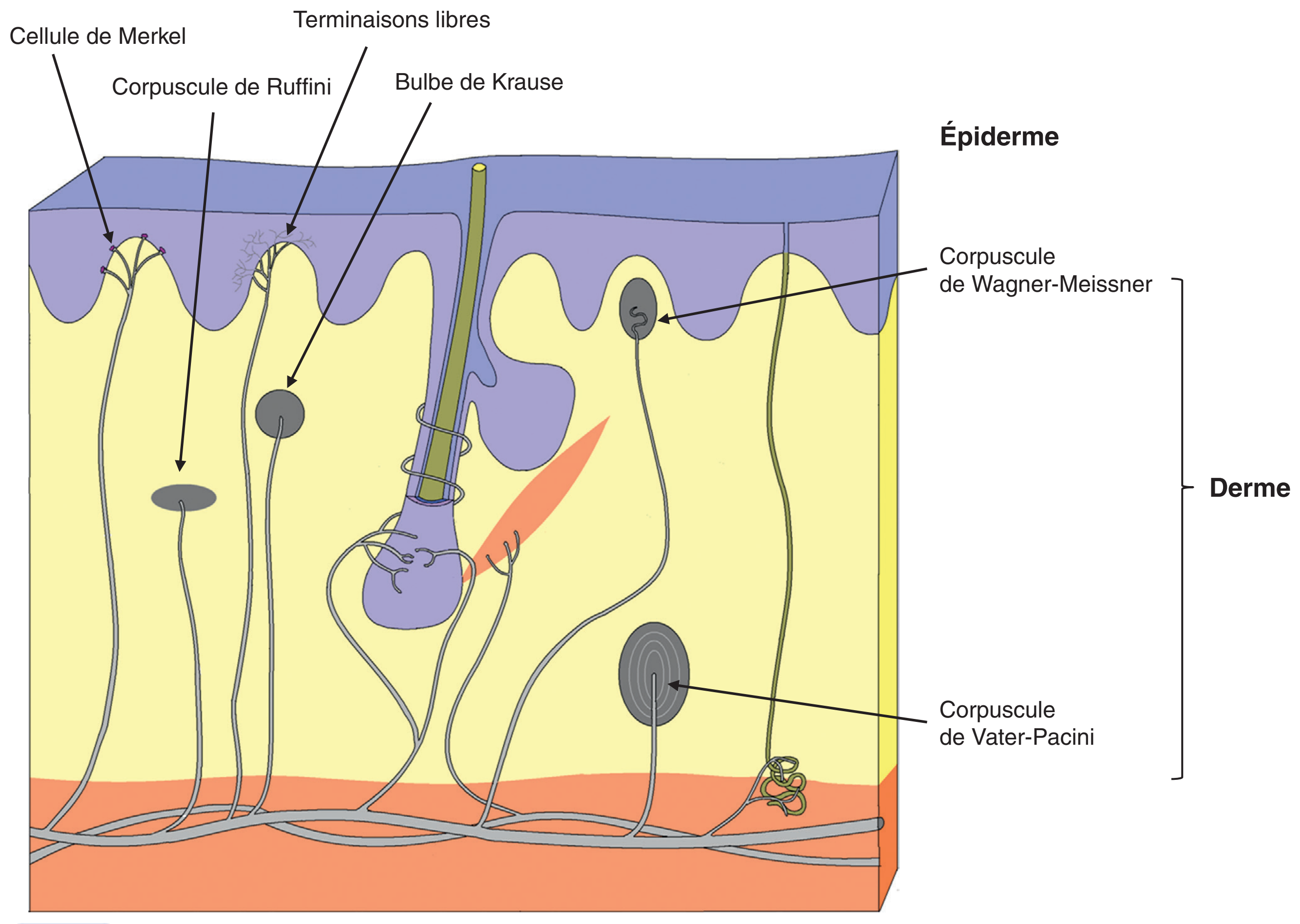



Figure 6.9

**Innervation de la peau. Détails des récepteurs sensitifs.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

## Peau fine et peau épaisse

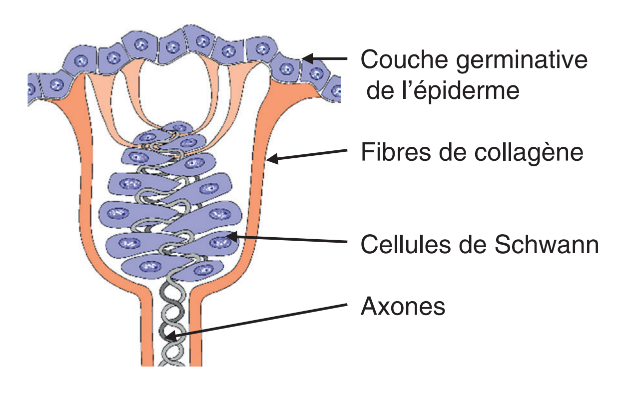
La structure de base de la peau est identique quel que soit l'endroit du corps (épiderme, derme et hypoderme). Cependant, il existe de grandes variations en fonction de la zone de la peau considérée : ainsi, l'épiderme de la peau a une épaisseur de 70 à 120 µm sur la majeure partie du corps, mais elle atteint des épaisseurs allant jusqu'à 800 µm au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Ces différences permettent de distinguer deux types de peau : la peau fine et la peau épaisse (figure 6.11).

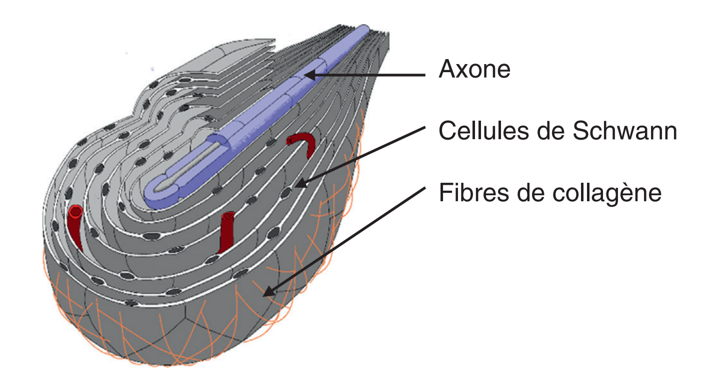
***La peau fine***

Toute la peau, à l'exception de celle de la face palmaire des mains et des doigts et de la face plantaire des pieds et des orteils, correspond à de la peau fine. L'épiderme est très mince, sa surface ne présente pas de crêtes épidermiques et le derme et l'hypoderme sont d'épaisseurs variables. Les follicules pileux, les glandes sébacées et les glandes sudoripares sont présents et leurs densités, leurs calibres et leurs longueurs dépendent de la zone considérée (cuir chevelu, sourcil, barbe, zone génitale). Certaines zones sont dépourvues de glandes sudoripares et possèdent des glandes sébacées isolées (lèvres, gland, petites lèvres), d'autres se caractérisent par la présence de glandes sudoripares apocrines (creux axillaire, pubis, zone anale, scrotum et prépuce).

***La peau épaisse***

Elle se localise au niveau de la face plantaire des pieds et des orteils et la peau de la face palmaire des mains et des doigts. Ce sont des zones qui doivent résister à de nombreux traumatismes. L'épaisseur de l'épiderme à ces niveaux s'explique par la présence d'une couche épineuse très développée, d'une couche claire et par l'épaisseur de la couche cornée. La jonction entre l'épiderme et le derme est renforcée par la présence de nombreuses invaginations épidermiques qui s'enfoncent dans le derme et



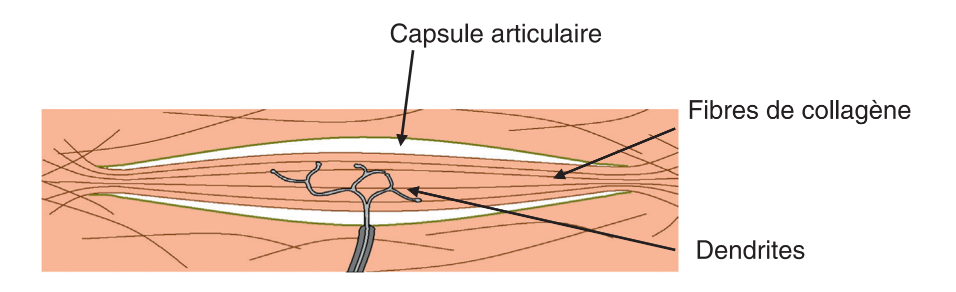




Figure 6.10

**Récepteurs encapsulés au niveau du derme.**
**A**. Corpuscule de Wagner-Meissner. **B.** Corpuscule de Vater-Pacini. **C.** Corpuscule de Ruffini.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

dont la disposition est déterminée génétiquement. Ces invaginations se traduisent, à la surface de l'épiderme, par la présence de motifs particuliers dénommés dermatoglyphes, ou empreintes digitales. Elles sont caractéristiques de chaque individu et, pour cette raison, elles sont utilisées à des fins judiciaires. De nombreux canaux de glandes sudoripares eccrines débouchent au sommet des crêtes épidermiques. La peau épaisse ne possède pas de poils ni de glandes sébacées et les glandes sudoripares sont nombreuses.

La présence de corpuscules de Wagner-Meissner au niveau des papilles dermiques et de corpuscules de Vater-Pacini dans le derme et l'hypoderme souligne le rôle de récepteur tactile de cette région. Le derme possède également de nombreuses anastomoses artérioveineuses à l'origine d'une régulation thermique de la peau épaisse.

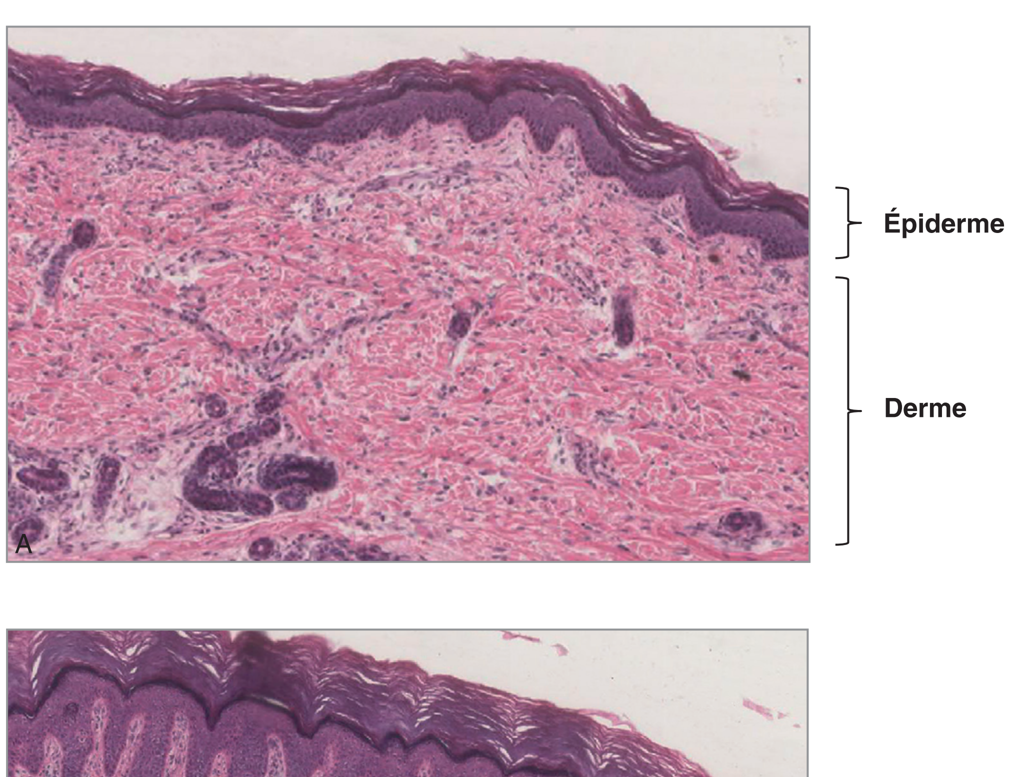
***Évolution au cours des âges***

Les effets du vieillissement de la peau apparaissent vers la quarantaine. Les changements concernent principalement le derme : le nombre de fibroblastes diminue, les fibres de collagène et les fibres élastiques se modifient et les rides apparaissent. L'activité des glandes sébacées et sudoripares diminue. Au niveau de l'épiderme, la taille de certains mélanocytes augmente, provoquant l'apparition de taches brunes (lentigo).

**Pathologie**

## Brûlures

Les brûlures de la peau sont des lésions causées par des chaleurs excessives qui suppriment un certain nombre de fonctions de la peau. On distingue des brûlures de premier degré qui atteignent l'épiderme, de deuxième degré qui touchent une partie de l'épiderme et du derme et les brûlures de troisième degré qui touchent les trois couches. Dans ce dernier cas, les greffes de peau sont souvent indispensables.



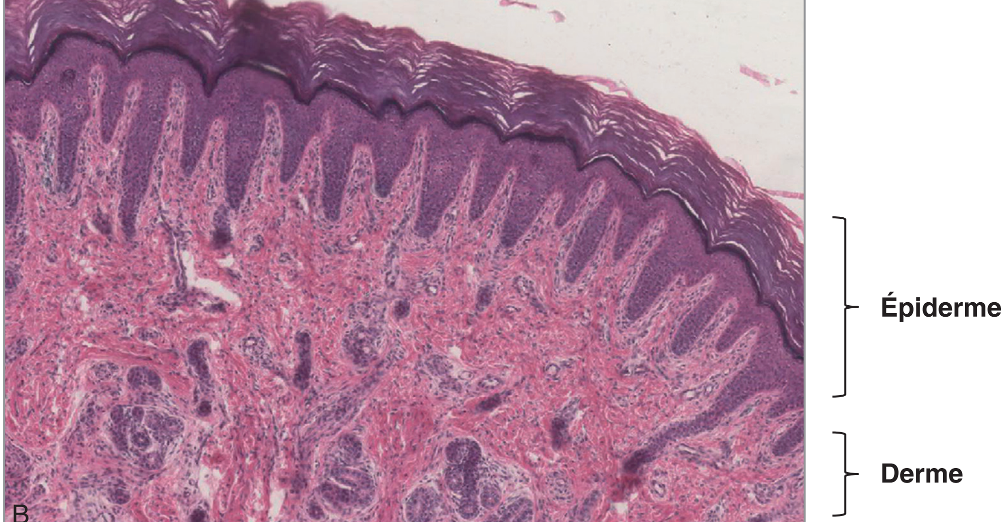




Figure 6.11

**Coupe transversale de peau fine (A) et de peau épaisse (B). Microscopie optique.**
*(Source : Anne-Marie Courtot)*

## Annexes cutanées

La formation des glandes annexées à la peau se fait grâce à une interaction épithélio-mésenchymateuse.

Les annexes cutanées comprennent les poils et follicules pileux, les glandes sébacées, les glandes sudoripares eccrines et apocrines et les ongles.

## Poils et follicules pilo-sébacés

Les poils sont des structures kératinisées qui dérivent d'invaginations des couches de l'épiderme (figure 6.12). Le follicule pilo-sébacé comporte le poil et ses gaines, la glande sébacée et un muscle arrecteur.

### Embryologie

Les follicules pileux commencent à apparaître à la fin du 2e mois de développement et la plupart des follicules pileux sont présents au 5e mois de développement. Le follicule pileux se présente tout d'abord comme un amas de cellules formées à partir de l'épiderme bistratifié. Ce germe du poil, induit par les cellules du mésoderme, prolifère et s'enfonce dans le derme sous-jacent. De leur côté, des fibroblastes du derme forment un nodule au niveau du germe du poil, la

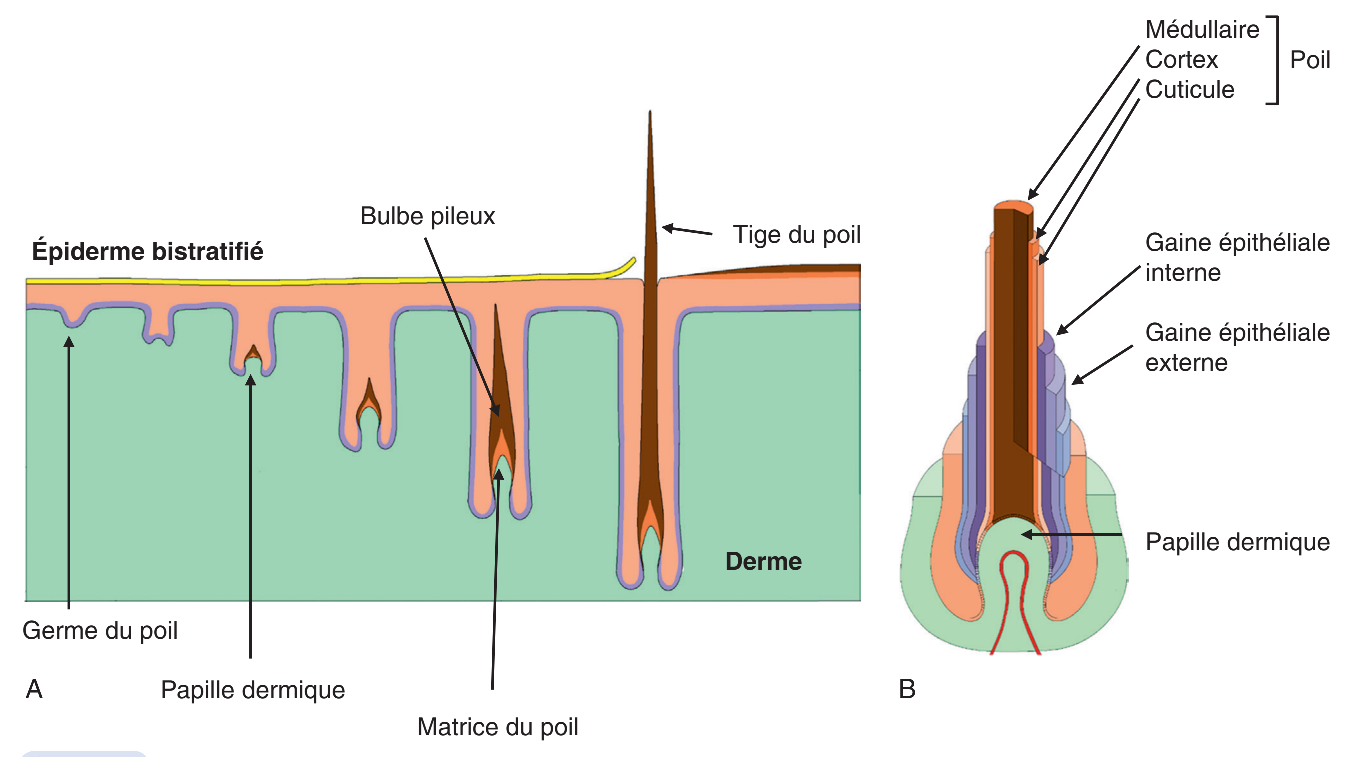



**Figure 6.12**

**Formation (A) et structure (B) du poil.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

papille dermique, qui repousse les cellules du germe. À son extrémité, le germe du poil forme un bourgeon pileux, le bulbe pileux.

Les cellules les plus profondes et les plus centrales du bulbe forment la matrice du poil qui est à l'origine de la formation de la tige du poil par un processus de kératinisation des cellules. Au fur et à mesure de leur formation, les cellules kératinisées sont poussées vers la surface au sein du canal du follicule. Les mélanocytes présents dans cette zone transfèrent la mélanine aux cellules du bulbe. Les cellules périphériques du bulbe sont à l'origine des gaines épithéliales interne et externe. Un muscle lisse, le muscle arrecteur du poil, s'attache à la paroi du follicule pileux.

Des cellules souches sont localisées dans la gaine épithéliale externe au niveau de l'attachement du muscle arrecteur du poil (région du bulbe). À partir de cette région, elles peuvent migrer vers la couche basale de l'épiderme et être à l'origine du renouvellement de celle-ci. Elles peuvent donner les cellules progénitrices de la papille dermique, du follicule pileux ou de la glande sébacée.

Les premiers poils se forment vers la fin du 3e mois de la vie fœtale et sont visibles aux environ de la 20e semaine de développement au niveau des sourcils, de la lèvre supérieure et du menton. Ils apparaissent sous forme d'un duvet, ou laguno. Ils tombent à la naissance et sont remplacés par de nouveaux follicules pileux. Pendant la période périnatale, ils s'épaississent et deviennent le vellus. Ce n'est qu'à la puberté que certains poils se développent au niveau des aisselles et du pubis dans les deux sexes et, chez les hommes, au niveau de la face, du thorax et du dos.

## Histologie

Le follicule pilo-sébacé comprend le poil et ses gaines, le muscle arrecteur du poil et la glande sébacée (figures 6.12 et 6.13).

### *Le poil et ses gaines*

La gaine épithéliale externe est formée par les couches profondes de l'épiderme qui se sont invaginées dans le derme sous-jacent. Au fur et à mesure de l'éloignement de la surface de l'épiderme, les différentes couches de l'épiderme disparaissent et il ne reste que la couche germinative qui forme la matrice du poil et qui est à l'origine de la gaine épithéliale interne et du poil.

La gaine épithéliale interne entoure le poil jusqu'au niveau de la glande sébacée. Elle est située entre le poil et la gaine épithéliale externe et comprend trois couches de kératine molle.

Le poil lui-même contient la racine et la tige. Les cellules matricielles médianes prolifèrent et progressent vers la surface de la peau. La kératinisation du poil progresse de bas en haut. La racine est logée à l'intérieur du follicule pileux. Elle est formée de trois couches kératinisées : la médullaire qui n'existe que dans les poils épais, le cortex, constitué de kératine dense, et la cuticule formée de cellules kératinisées aplaties. La tige contient l'écorce et la cuticule, et de la mélanine en quantité variable.

La papille dermique est située en regard de la matrice du poil. Elle est faite d'un tissu conjonctif richement vascularisé et irrigué.

#### *Le muscle arrecteur du poil*

Le muscle arrecteur du poil est formé d'un faisceau de cellules musculaires lisses. Ce muscle est inséré par une extrémité dans l'épiderme et par l'autre extrémité au niveau du bulbe pileux. La contraction de ce muscle, due à différents stimulus (froid, peur), est à l'origine du redressement de la tige du poil. La contraction est associée, dans certaines régions du corps, à une torsion du derme qui environne le muscle, provoquant une boursouflure dénommée chair de poule.

Les poils sont une des caractéristiques des mammifères. Ils sont présents sur l'ensemble du corps sauf au niveau des plantes des pieds, des paumes des mains, des lèvres, du gland, du prépuce, du clitoris, des petites lèvres et de la face interne des grandes lèvres. La couleur, la taille, la forme, la texture et la densité des poils sont très variables chez une même personne. Ces caractéristiques dépendent de la localisation des poils sur le corps et de l'âge de la personne. Les poils poussent de façon discontinue et non synchrone dans toutes les régions du corps. Périodiquement, les follicules passent par une période de repos au cours de laquelle l'ancienne tige s'élimine pour faire place au poil qui repousse. Le cycle évolutif du poil comprend trois phases : une phase anagène de croissance, une phase catagène de résorption et une phase télogène de repos.

**Pathologie**

### Alopécie chimio-induite

Les agents chimiothérapeutiques à effet antimitotique endommagent les cellules à division rapide, en particulier les cellules de la matrice pileuse. Ainsi, les patients traités par chimiothérapie perdent souvent leurs cheveux. À l'arrêt du traitement, ce sont les cellules au repos qui se réactivent.

## Les glandes sébacées

### Embryologie

Dans la majorité des cas, les glandes sébacées sont en relation avec un follicule pileux et se forment à partir d'un bourgeon de la gaine épithéliale externe du follicule. Ce bourgeon s'enfonce et se ramifie dans le derme. Les glandes sébacées sont actives pendant la période fœtale et participent à la formation du *vernix caseosa* protecteur qui recouvre le nouveau-né. Après la naissance, les glandes sébacées deviennent inactives et reprennent leur activité dans les deux sexes avec l'apparition des androgènes. Elles sécrètent alors le sébum. Dans certaines régions particulières comme le gland et les petites lèvres de la vulve, ces glandes se forment directement à partir des couches de l'épiderme.

### Histologie

Les glandes sébacées sécrètent le sébum qui est composé d'acides gras, de triglycérides, de phospholipides, de cholestérol et de débris cellulaires. Le sébum se dépose sur l'épiderme et a des propriétés bactéricides et antifongiques. Il protège l'épiderme du frottement et de la déshydratation.

Les glandes sébacées sont enchâssées dans le derme. Leur produit se déverse dans la partie supérieure du follicule pileux. Ce sont des glandes exocrines alvéolaires, simples ou composées (figure 6.13). Elles sont entourées d'une capsule conjonctive d'où se détachent des cloisons. Elles sont formées d'une partie sécrétrice à trois couches et d'un canal excréteur. La partie sécrétrice comprend :

- une couche basale de cellules cubiques indifférenciées qui se divisent activement et qui sont à l'origine du renouvellement des cellules des couches supérieures ;
- une couche intermédiaire de cellules polyédriques hypertrophiées dont le noyau s'atrophie et dont le cytoplasme est rempli de gouttelettes lipidiques ;
- une couche superficielle formée de plusieurs assises de cellules remplies de lipides, dont les noyaux pycnotiques se lysent.

Les cellules de cette dernière couche sont libérées avec leur produit de sécrétion, le sébum, dans le canal excréteur (excrétion de type holocrine). Le canal excréteur est bordé d'un épithélium pavimenteux stratifié en continuité avec l'épithélium constituant la gaine autour du poil. Le produit de sécrétion est ainsi libéré dans

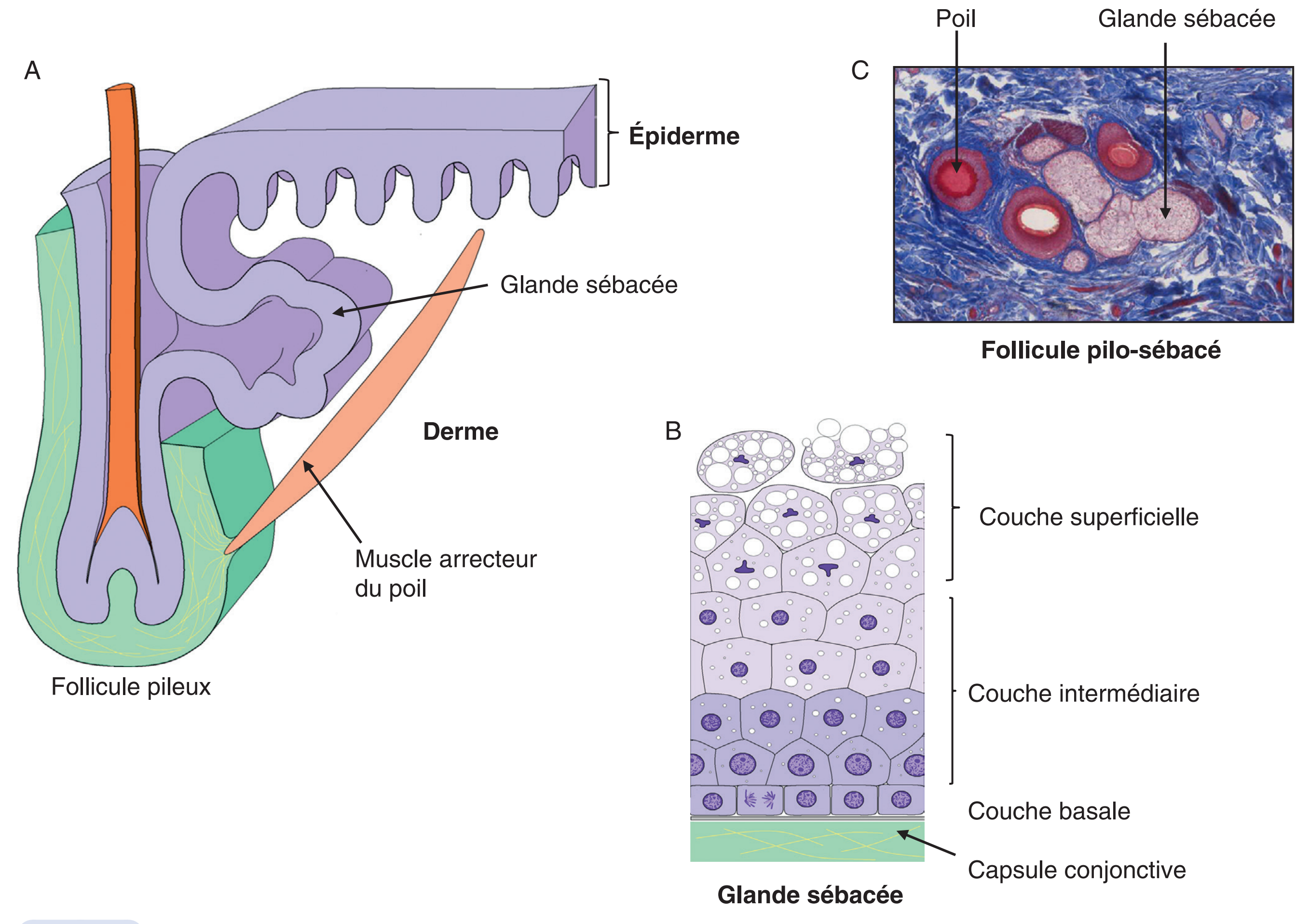



Figure 6.13
**Le follicule pilo-sébacé.**
**A.** Schéma d'un follicule pilo-sébacé. **B.** Schéma des couches de la glande sébacée. **C.** Coupe transversale d'un follicule pilo-sébacé. Microscopie optique.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt et Anne-Marie Courtot)*

l'espace compris entre la tige du poil et la gaine épithéliale externe, puis à la surface de l'épiderme.

Les glandes sébacées sont réparties de façon hétérogène sur le corps : comme les poils, elles sont absentes de la paume des mains et de la plante des pieds, alors qu'elles sont nombreuses au niveau de la face et du cuir chevelu. Il existe cependant des glandes sébacées qui ne sont pas associées aux poils, leurs canaux s'ouvrent directement à la surface de l'épiderme. Ces glandes se trouvent au niveau des lèvres, des paupières (glandes de Meibomius, ou glandes tarsales), des mamelons et des organes génitaux (gland et petites lèvres).

Dans le conduit auditif externe, il existe des glandes sébacées et, à leur voisinage, des glandes cérumineuses qui produisent de la cire. Le mélange des sécrétions des deux types de glandes, le cérumen, empêche les corps étrangers de pénétrer dans l'oreille.

**Pathologie**

### Acné

L'acné est une inflammation chronique qui est fréquente à la puberté. Elle est induite par la stimulation des glandes sébacées sous l'action des androgènes, l'obstruction du canal excréteur avec l'accumulation de sébum, la colonisation microbienne de la glande et des réactions immunologiques et inflammatoires associées.

## Les glandes sudoripares

### Embryologie

Ces glandes cutanées dérivent de l'épiblaste. Ce sont des invaginations épidermiques qui s'enfoncent dans le derme sous-jacent. Elles apparaissent vers la 16e semaine

de développement et forment un bourgeon plein. Ce bourgeon se creuse progressivement et son extrémité distale se pelotonne pour former la partie sécrétrice de la glande. Des cellules myoépithéliales lui sont associées.

## Histologie

Les glandes sudoripares sont des glandes exocrines tubuleuses contournées annexées au derme et à l'épiderme (figure 6.14). Leurs canaux excréteurs s'ouvrent soit à la surface de l'épiderme, soit au niveau d'un follicule pileux. Il existe deux grands types de glandes sudoripares : les glandes sudoripares eccrines et les glandes sudoripares apocrines.

### *Glandes sudoripares eccrines*

Les glandes sudoripares eccrines produisent la sueur qui est libérée à la surface de la peau, provoquant un rafraîchissement de la peau, ce qui régule ainsi la température corporelle. La sueur est composée d'eau, de chlorure de sodium, de potassium, d'acide urique et d'ammoniaque. En cas de transpiration excessive, les glandes sudoripares peuvent produire 10 litres de sécrétion par jour. Les glandes sudoripares sont localisées au niveau du derme et de l'épiderme sur pratiquement toute la peau (figure 6.7), mais elles sont particulièrement nombreuses au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Les glandes sudoripares sont formées d'une partie sécrétrice qui a la forme d'un tube pelotonné, ou glomérule, dans la partie profonde du derme. Cette partie sécrétrice contient (figure 6.13) :

- des cellules claires participant au transport de l'eau et des ions sodium et chlore ;
- des cellules sombres, remplies de grains de sécrétion, dont le mode d'excrétion est de type mérocrine ;
- des cellules myoépithéliales qui sont disposées en spirale autour des portions glandulaires. Les cellules myoépithéliales sont recouvertes par la lame basale et permettent, par leur contraction, l'expulsion des produits de sécrétion vers le canal excréteur.

La sueur à ce niveau est isotonique par rapport au plasma et provient des capillaires avoisinants.

La partie excrétrice est un canal dont la paroi est formée de deux couches de cellules cubiques au niveau du derme. Ces cellules dans leur portion initiale participent à la réabsorption des ions sodium et chlore sous l'action de l'aldostérone, rendant la sueur hypotonique. Dans l'épiderme, le canal excréteur ne possède pas de paroi propre, il suit un chemin spiralé entre les kératinocytes de l'épiderme.

La transpiration est sous le contrôle des noyaux thermorégulateurs hypothalamiques : la transmission se fait par le système sympathique : le neurone post-ganglionnaire utilise l'acétylcholine comme neurotransmetteur, à l'exception des pieds et des mains où les terminaisons sont adrénergiques. Ces terminaisons nerveuses provoquent la vasodilatation des capillaires.

### *Glandes sudoripares apocrines*

Les glandes sudoripares apocrines sont moins nombreuses et sont situées dans des zones spécialisées. L'activité fonctionnelle de ces glandes est liée aux étapes de la vie sexuelle et leur développement dépend étroitement des hormones sexuelles. Elles produisent une substance grasse alcaline et laiteuse. Leur produit de sécrétion, initialement inodore, acquiert une odeur par l'action d'agents bactériens.

Ces glandes sont en général volumineuses. Leur lumière est plus large que celle des glandes eccrines. Malgré leur nom, ces glandes sont des glandes exocrines dont le mode d'excrétion est mérocrine. Leur canal s'ouvre en général dans la gaine d'un poil. Elles sont localisées au niveau des creux axillaires, de l'aréole de la glande mammaire et dans les régions anogénitales. Des glandes apocrines particulières, les glandes de Moll (ou glandes ciliaires), se trouvent au niveau de la paupière. Leurs sécrétions participent à la formation du film lacrymal. Les glandes sudoripares apocrines ne réagissent pas aux stimulus thermiques mais aux stimulus psychiques. Elles sont innervées par des terminaisons nerveuses adrénergiques.

**Pathologie**

### Mucoviscidose

Dans la mucoviscidose, les conduits excréteurs des glandes sudoripares sont incapables de réabsorber le NaCl car les canaux chlore de ces glandes sont déficients : la sueur a une teneur élevée en chlorures.

# Les ongles

## Embryologie

Le développement des ongles des doigts précède celui des orteils. Les ongles des doigts se développent à partir de la 10$^{e}$ semaine de développement, sont formés à la 32$^{e}$ semaine et atteignent le bout des doigts au 8$^{e}$ mois. Les ongles des orteils se développent à la 14$^{e}$ semaine,

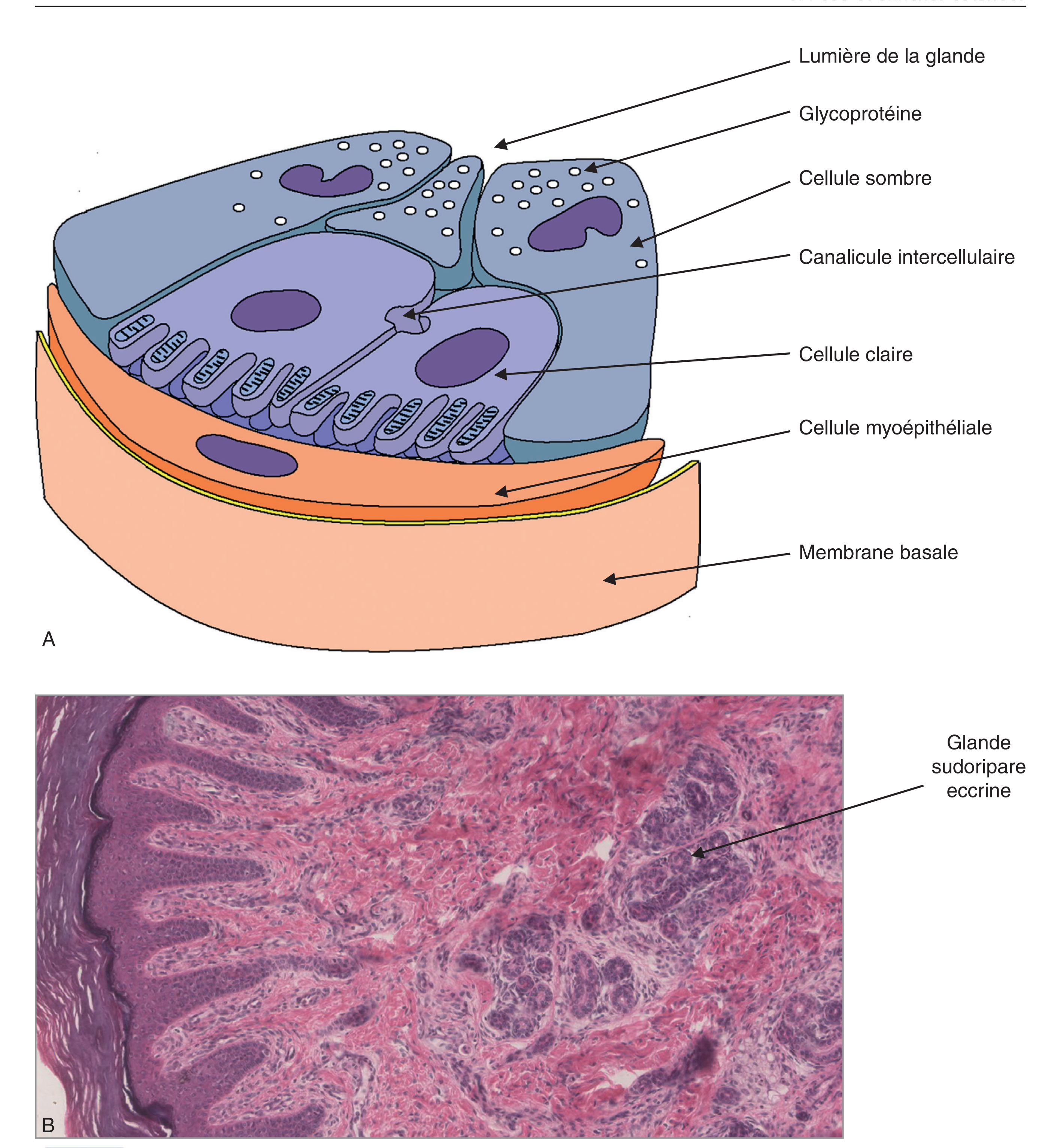



**Figure 6.14**

**Glande sudoripare eccrine.**
**A**. Schéma d'une glande sudoripare. **B.** Coupe transversale d'une glande sudoripare. Microscopie optique.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt et Anne-Marie Courtot)*

sont formés à la 36e semaine et atteignent le bout des orteils à la naissance. Pour cette raison, ce sont des indicateurs précieux de prématurité.

Les ongles se développent tout d'abord sous forme d'épiderme épaissi, le champ de l'ongle, sur la face dorsale de chaque digitation. Les cellules de la zone adjacente, de chaque côté et à la base, se multiplient et se kératinisent en se répartissant sur le champ de l'ongle, formant l'ongle et le limbe de l'ongle. L'ongle est recouvert par l'éponychium, formé par la couche cornée et le périderme. Cette couche dégénère progressivement, sauf à la base de l'ongle où elle forme la cuticule.

La charpente de l'ongle définitif se forme à partir de la matrice unguéale : au 5e mois de développement, les fibrilles de kératine se différencient en une matrice sans passer par un stade de kératohyaline et les cellules kératinisées forment progressivement un tissu compact à l'origine de la plaque de l'ongle. Cette plaque se déplace au-dessus du champ de l'ongle (devenant le lit de l'ongle) pour atteindre l'extrémité du doigt. Au-dessous de l'extrémité de l'ongle, les cellules de l'épiderme forment l'hyponychium.

## Histologie

Les ongles sont des plaques de kératine dure situées à la face dorsale de chaque phalange distale.

Les différentes parties de l'ongle sont (figure 6.15) : la racine, cachée, qui est recouverte par le repli unguéal proximal, et la tablette unguéale, visible, reposant sur le lit de l'ongle qui est une zone épidermique ne comportant que les couches germinative et épineuse.

La tablette unguéale naît de la matrice qui croît de façon continue. Cette tablette, qui est formée de cellules épidermiques modifiées à noyaux segmentés et riches en sels de calcium et en protéines soufrées, glisse de façon continue sur le lit de l'ongle (3 mm par mois pour les ongles des mains, 1 mm par mois pour les ongles des pieds). À l'avant, la tablette se désolidarise du lit au niveau de l'hyponychium. La tablette est transparente sauf au niveau de la lunule. L'examen de la tablette peut fournir des indications précieuses sur la circulation sanguine au niveau du derme.

**Pathologie**

### Anonychie

L'anonychie correspond à l'absence partielle ou complète d'ongles.



### *L'essentiel à retenir*

- La peau est l'organe le plus étendu de l'organisme. Cet organe, d'origine ecto-mésoblastique, est l'interface entre l'extérieur et l'intérieur de l'organisme et ses rôles sont multiples : protection et cohésion, information et sensibilité, métabolisme général et thermorégulation, signalisation sexuelle.
- La peau comprend l'épiderme et le derme qui repose sur l'hypoderme. L'épiderme, avasculaire, est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé. Les cinq couches de l'épiderme correspondent à la couche germinative, la couche épineuse, la couche granuleuse, la couche claire (dans la peau épaisse) et la couche cornée. Les cellules épidermiques contiennent des kératinocytes, des mélanocytes (cellules pigmentaires), des cellules de Merkel (cellules sensorielles tactiles) et des cellules de Langerhans (cellules immunitaires). Il est possible de distinguer la peau épaisse de la peau fine en fonction de l'étendue de la couche cornée.
- Le derme est un tissu conjonctif qui est séparé de l'épiderme par la jonction dermoépidermique. Le derme comprend deux zones : la zone papillaire et la zone réticulaire. Il contient des cellules conjonctives, des fibres de collagène et des fibres élastiques, des macrophages, des cellules dendritiques et des mastocytes. C'est un tissu richement vascularisé qui comprend des shunts artérioveineux particuliers intervenant dans la thermorégulation. Il contient des éléments nerveux et des corpuscules tactiles (corpuscules de Wagner-Meissner, de Vater-Pacini et de Ruffini) qui le définissent comme un organe sensoriel développé. L'épiderme et le derme reposent sur l'hypoderme qui est un tissu conjonctif adipeux intervenant dans la thermorégulation et le stockage des graisses.
- Les annexes de la peau se forment à partir de l'épiderme et comprennent : les follicules pileux au niveau de la peau fine, les glandes sébacées, les glandes sudoripares eccrines particulièrement abondantes au niveau de la peau épaisse, les glandes sudoripares apocrines dont le développement dépend des hormones sexuelles, et les ongles.

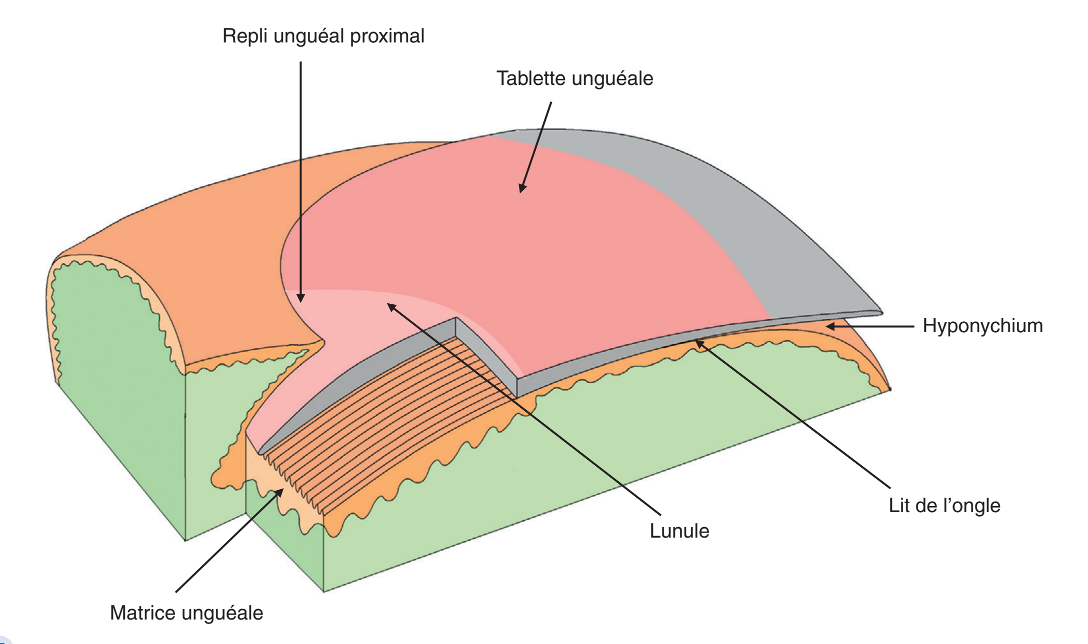



Figure 6.15

**Schéma de l'ongle.**

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

## ENTRAÎNEMENT 6 **QCM**

### QCM 1

L'épiderme contient :

**A** Des mélanocytes.
**B** Des terminaisons nerveuses.
**C** Des corpuscules de Vater-Pacini.
**D** Des cellules de Langerhans.
**E** Des capillaires.

### QCM 2

Les mélanocytes :

**A** Se forment à partir de la couche germinative.
**B** Contiennent des mélanosomes.
**C** Sont associés à la pigmentation de la peau.
**D** Sont associés aux kératinocytes.
**E** Contiennent de la tyrosinase.

### QCM 3

Les kératinocytes :

**A** Sont les composants de la couche épineuse.
**B** Proviennent de l'épiblaste.
**C** Synthétisent la mélanine.
**D** Synthétisent le calcitriol.
**E** Sont régulés par le facteur p63.

### QCM 4

L'épiderme comprend :

**A** Des cellules de Langerhans.
**B** Des kératinocytes.
**C** Des cellules de Merkel.
**D** Des terminaisons nerveuses.
**E** Des éléments vasculaires.

### QCM 5

Le derme contient :

**A** Des corpuscules de Wagner-Meissner.
**B** Des cellules de Schwann.
**C** Des terminaisons nerveuses libres.
**D** Des shunts artérioveineux.
**E** Des cellules musculaires lisses.

### QCM 6

L'hypoderme a un rôle :

**A** Exocrine.
**B** Thermorégulateur.
**C** D'absorbeur de pression.
**D** Endocrine.
**E** De stockage des graisses.

### QCM 7

La peau épaisse :

**A** Contient des glandes sudoripares apocrines.
**B** Se localise au niveau de la paume des mains.
**C** Contient des follicules pilo-sébacés.
**D** Se caractérise par une couche granuleuse très épaisse.
**E** Contient une couche claire.

### QCM 8

Le follicule pilo-sébacé :

**A** Dérive d'une invagination des couches de l'épiderme.
**B** Se caractérise par une kératinisation des cellules.
**C** Contient des cellules souches au niveau de l'attachement du muscle arrecteur du poil.
**D** A un cycle évolutif.
**E** Pousse de façon continue.

### QCM 9

Les glandes sudoripares apocrines :

**A** Sont réparties sur l'ensemble du corps.
**B** Dépendent de la présence des hormones sexuelles.
**C** Sont des glandes exocrines.
**D** Ont un mode d'excrétion mérocrine.
**E** Réagissent aux stimulus thermiques.

Chapitre 7

# Système neurosensoriel

PLAN DU CHAPITRE



*Embryologie et histologie humaines*

# Système nerveux central

Le système nerveux permet la communication dans l'organisme au moyen de signaux électriques rapides (influx nerveux) et intervient dans la régulation et l'harmonisation du fonctionnement des organes. En réponse à des stimulus sensoriels perçus grâce à des structures spécialisées (les récepteurs sensoriels), les impulsions nerveuses générées sont transmises et intégrées au système nerveux central. En retour est élaborée une réponse, consciente ou inconsciente, conduite au niveau des organes effecteurs (muscles squelettiques, diverses glandes...), dont l'activité sera modifiée, adaptée au contexte.

Sur le plan anatomique, le système nerveux est divisé en deux grandes parties (figure 7.1) :

- le système nerveux central (SNC) englobe l'encéphale (comprenant le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet) et la moelle épinière (ou moelle spinale). L'encéphale est protégé par la boîte crânienne, tandis que la moelle épinière est logée dans le canal rachidien de la colonne vertébrale. Le SNC est le centre de régulation et d'intégration du système nerveux;
- le système nerveux périphérique (SNP), situé à l'extérieur du SNC, est formé des nerfs issus de l'encéphale et de la moelle épinière, et de ganglions. Les nerfs crâniens

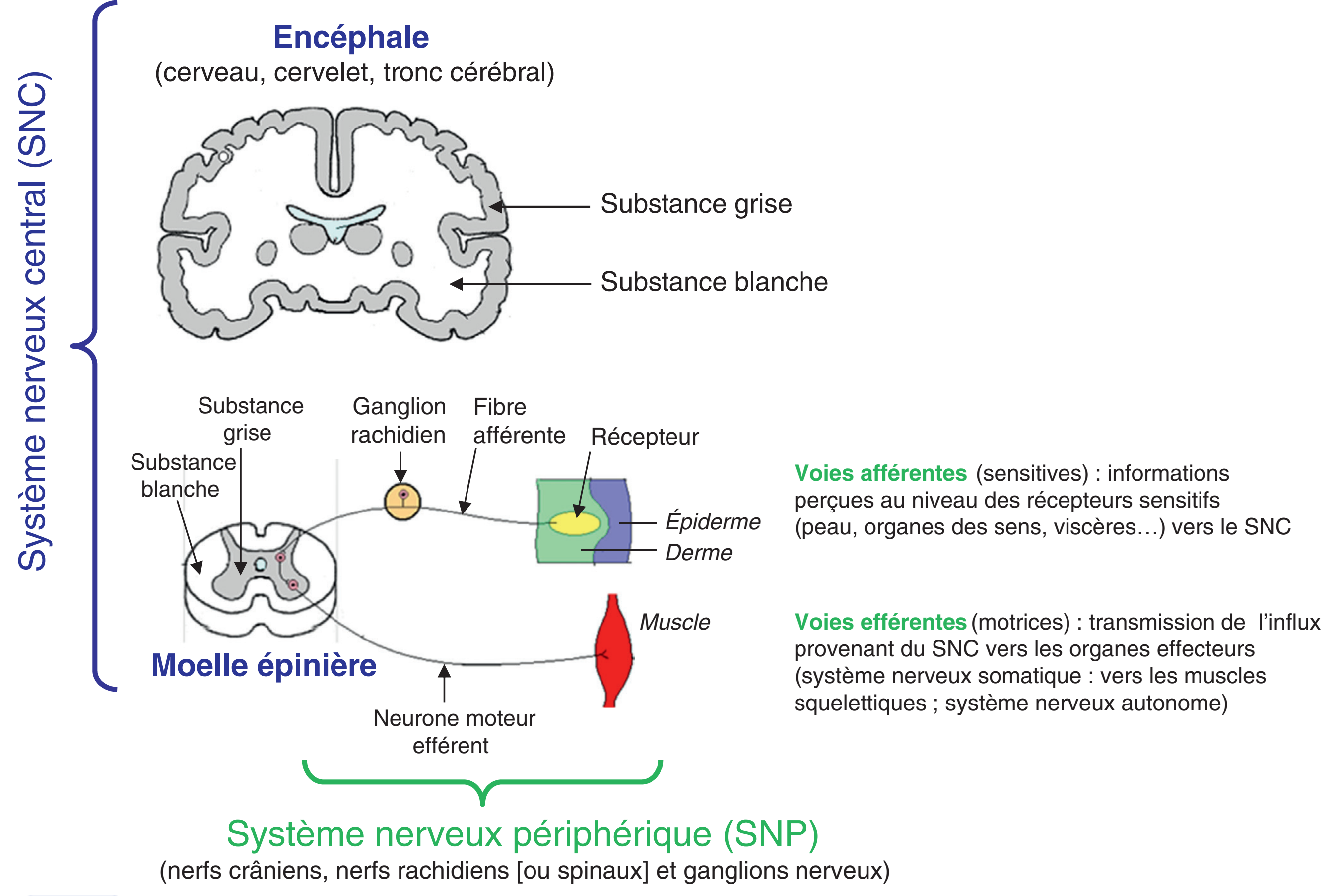



Figure 7.1

**Schéma de l'organisation du système nerveux.**
Le système nerveux est divisé en deux grandes parties :
– le système nerveux central (SNC) englobe l'encéphale (sont représentés sur le schéma les hémisphères cérébraux) et la moelle épinière;
– le système nerveux périphérique (SNP) est formé des nerfs issus de l'encéphale et de la moelle épinière (nerfs rachidiens) et des ganglions nerveux sur le trajet de ces nerfs.
Sur le schéma est représenté un arc réflexe médullaire mettant en jeu une chaîne tri-neuronale : la branche périphérique du neurone pseudo-unipolaire ganglionnaire (fibre nerveuse afférente) est parcourue par un potentiel d'action déclenché par un stimulus sensoriel (corpuscule tactile cutané) puis l'influx nerveux gagne le corps cellulaire du motoneurone de la corne antérieure de la substance grise de la moelle épinière après relais par un interneurone; l'axone moteur conduit l'influx nerveux jusqu'à la fibre musculaire striée squelettique.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

(sauf le nerf optique et le nerf olfactif) émergent du tronc cérébral. Les nerfs rachidiens (ou nerfs spinaux) émergent de la moelle épinière. Les nerfs du SNP constituent des lignes de communication entre le SNC et l'ensemble de l'organisme.

Sur le plan fonctionnel, le système nerveux comporte deux variétés de voies de communication entre le SNC et les organes en périphérie (figure 7.1) :

- les voies nerveuses sensitives, ou afférentes, transportent les signaux provenant de différents récepteurs disséminés dans l'organisme (peau, organes des sens, muscles squelettiques, articulations…) depuis la périphérie vers le SNC ;
- les voies nerveuses motrices, ou efférentes, transportent les réponses motrices depuis le SNC vers les muscles et les glandes, déclenchant ainsi une réponse motrice adaptée (contraction musculaire, sécrétion des glandes…). Ces voies motrices font elles-mêmes partie de deux systèmes différents, le système nerveux somatique et le système nerveux autonome :
  - le système nerveux somatique comprend les voies motrices volontaires qui permettent d'utiliser les muscles squelettiques de manière consciente ; on l'appelle ainsi le système nerveux volontaire ;
  - le système nerveux autonome est le volet moteur qui régit l'activité inconsciente (non dépendante de la volonté) des glandes, du muscle cardiaque, des muscles lisses, et permet de préserver l'homéostasie ; on l'appelle ainsi le système nerveux involontaire et il se subdivise en système nerveux sympathique et système nerveux parasympathique ; ces derniers ont généralement des effets contraires sur l'activité d'un même viscère.

# Développement du système nerveux central

La mise en place du système nerveux commence très tôt au cours du développement embryonnaire. Toutes les régions du système nerveux central proviennent d'une ébauche dénommée tube neural. Cette ébauche est présente à la fin de la 4e semaine du développement. À ce stade du développement, l'embryon a subi la gastrulation et les trois feuillets fondamentaux (ectoblaste, mésoblaste et entoblaste) sont en place. Le système nerveux dérive de l'ectoblaste. Le processus de différenciation de l'ectoblaste en tube neural s'appelle la neurulation. Le reste de l'ectoblaste prend le nom d'épiblaste, dont dérivera l'épiderme.

## Neurulation primaire

### Stade de la plaque neurale

Le premier événement à l'origine du système nerveux central est l'apparition de la plaque neurale par épaississement de l'ectoblaste au 18e jour du développement (J18) (figure 7.2). Les cellules de la plaque neurale vont constituer le neurectoblaste.

L'embryon à J18 est plan, tridermique, et des interactions moléculaires sont établies entre les cellules du mésoblaste axial (chorde) et les cellules de l'ectoblaste sus-jacent. Les cellules ectoblastiques possèdent des récepteurs à des molécules (les protéines chordine, noggine, follistatine) diffusant localement depuis la chorde pour induire la plaque neurale. Ce processus de stimulation par la chorde est nommé l'induction neurale. Les molécules chordine, noggine, follistatine sont des antagonistes de la voie BMP-4 (*Bone Morphogenetic Protein*), elle-même inductrice de l'épiderme.

Dès sa formation initiale, la plaque neurale possède un axe antéro-postérieur. La plaque neurale apparaît à l'extrémité crâniale de l'embryon et se différencie dans le sens crânio-caudal. La plaque neurale en forme de raquette s'allonge longitudinalement au cours de la 3e semaine du développement. La partie antérieure, large, de la plaque neurale est à l'origine de l'encéphale. La partie postérieure, effilée, est à l'origine de la moelle épinière.

### Stade de la gouttière neurale

Vers la fin de la 3e semaine du développement, les bords latéraux de la plaque neurale bourgeonnent et se soulèvent. La plaque neurale se creuse en gouttière neurale (figure 7.2). Des bords de la gouttière neurale naissent les crêtes neurales.

### Formation du tube neural

La gouttière neurale se referme pour former le tube neural au cours de la 4e semaine du développement, en regard de la quatrième paire de somites, dans la future région cervicale (figure 7.2). Les bordures latérales de la gouttière fusionnent, formant ainsi le tube neural. La fermeture du tube neural ne se fait pas au même moment sur toute sa longueur. Dans l'espèce humaine, la fusion des bords latéraux de la gouttière commence le 21e jour. La progression de la fermeture du tube neural s'opère de la partie moyenne dans les deux directions, mais elle est plus rapide vers l'extrémité céphalique que vers l'extrémité caudale. Les deux extrémités ouvertes du tube neural communiquant avec la cavité

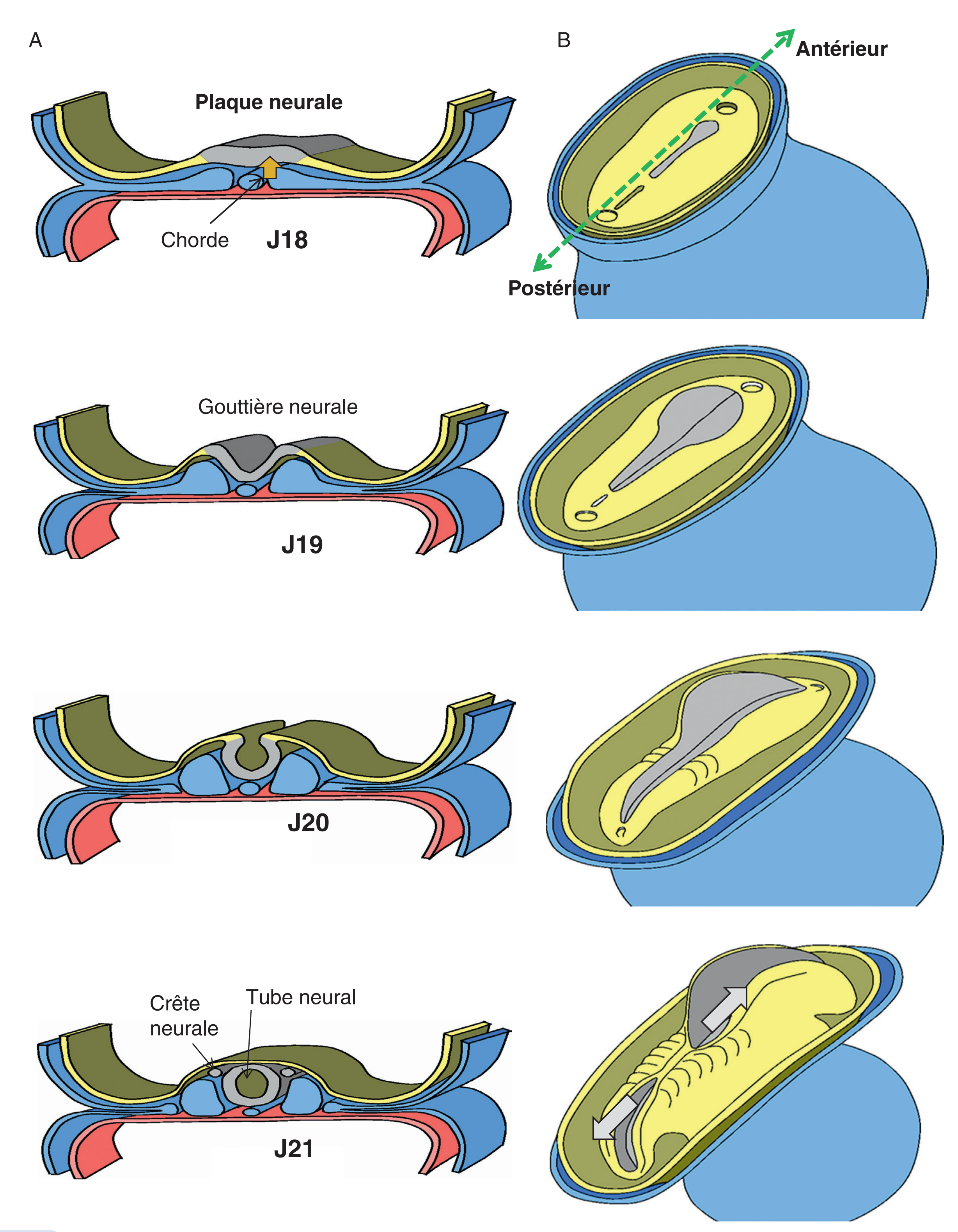



Figure 7.2

**Neurulation primaire.**

**A.** Coupes transversales schématiques d'embryons d'âge croissant montrant la formation de la plaque neurale puis de la gouttière neurale et la fermeture en tube neural. **B.** Vues dorsales schématiques d'embryons (la cavité amniotique ouverte) d'âge croissant montrant la formation de la plaque neurale, puis de la gouttière neurale et le début de la fermeture en tube bidirectionnelle. Les paires de somites sont visibles sur la région dorsale de l'embryon.

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

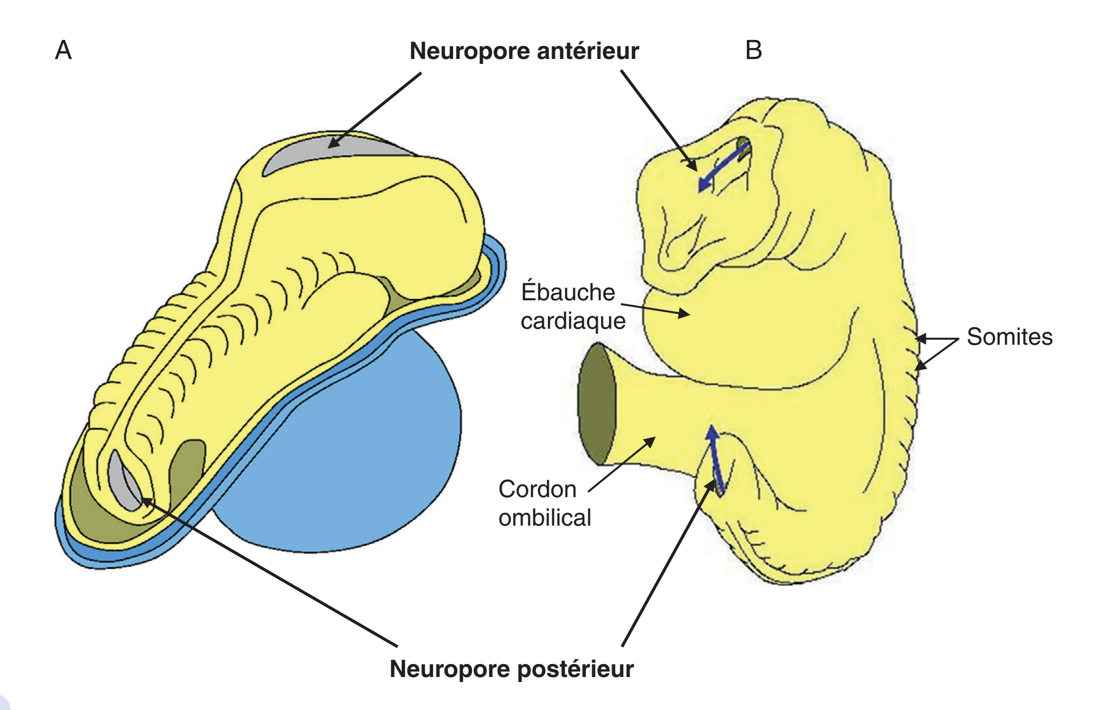



Figure 7.3

**Aspect de l'embryon à J25 : le tube neural n'est pas encore fermé à ses extrémités au niveau des neuropores antérieur et postérieur. La progression de la fermeture est plus rapide vers l'extrémité céphalique.**

**A.** Vue dorsale de l'embryon. **B.** Embryon vu de trois quarts. Noter que l'embryon est recourbé.

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

amniotique sont les neuropores, l'un antérieur, l'autre postérieur (figure 7.3). Chez l'embryon humain, le neuropore antérieur se ferme vers le 26e jour et le neuropore postérieur se ferme vers le 28e jour. Au 29e jour du développement, la neurulation a donné naissance à un tube neural entièrement clos. L'encéphale (cerveau, cervelet et tronc cérébral) va se développer à partir de l'extrémité crâniale du tube neural. La moelle épinière se développera à partir de l'extrémité caudale du tube neural.

## Neurulation secondaire

La neurulation décrite ci-dessus ne concerne pas la partie la plus caudale du tube neural, future moelle sacrée et coccygienne. La mise en place de la partie terminale de la moelle épinière résulte d'un autre processus de différenciation à partir d'une ébauche mésoblastique nommée éminence caudale (figure 7.4). Ce processus est nommé neurulation secondaire. La neurulation secondaire ne se réalise pas sous l'influence de la chorde. Il se forme d'abord un cordon cellulaire au sein duquel des cavités vont apparaître. Cet amas cellulaire se creuse pour former un tube qui fusionnera à la 6e semaine du développement avec le tube neural.

## Crêtes neurales

Les cellules des crêtes neurales sont une population spéciale de cellules qui se détachent des berges de la gouttière neurale pour migrer en direction ventrale entre les somites et la chorde ou entre les somites et l'ectoblaste dorsal. Les cellules des crêtes neurales s'isolent donc du tube neural pour suivre différentes voies de migration dans différents territoires embryonnaires jusqu'à des sites précis où elles vont achever leur processus de différenciation. (figure 7.5).

La migration des cellules des crêtes neurales fait intervenir des enzymes qui digèrent la matrice extracellulaire le long du trajet (par exemple les hyaluronidases, les collagénases) et des systèmes de reconnaissance, de balisage. Les cellules migratrices expriment des intégrines, récepteurs à des molécules guides de la matrice extracellulaire (fibronectine, laminine). Les protéines éphrines, reconnues par les récepteurs transmembranaires Eph des cellules des crêtes neurales sont, au contraire, des protéines répulsives.

Les cellules des crêtes neurales ont la propriété de migrer dans différents territoires de l'embryon, parfois sur de longues distances, pour donner une grande variété de cellules, y compris des cellules non nerveuses. Une migration en surface, entre l'ectoblaste et le dermomyotome,

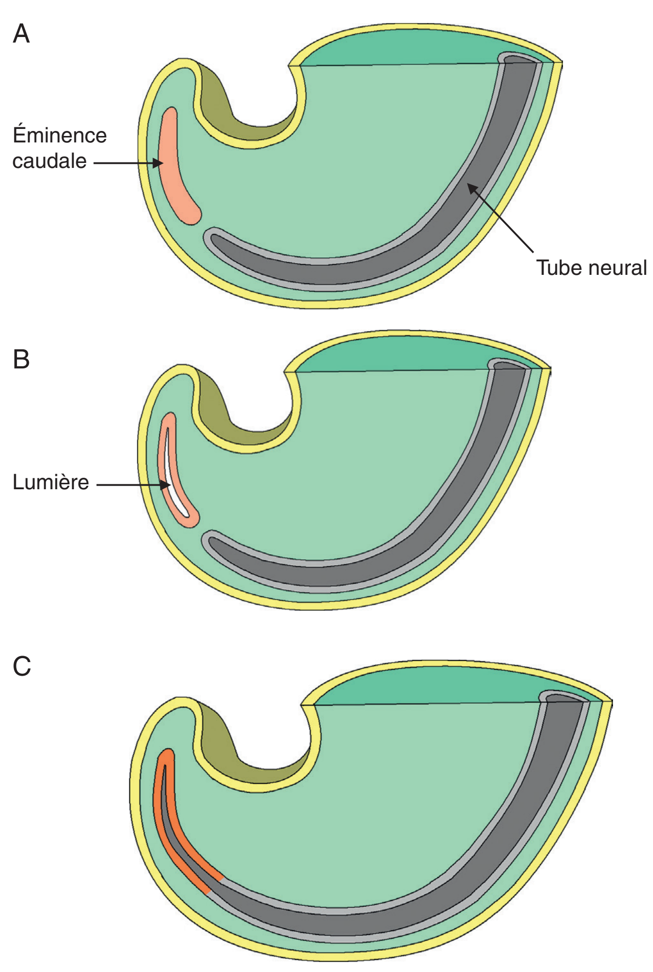



**Figure 7.4**

**Illustration de la neurulation secondaire dans la région caudale de l'embryon.**
**A.** Ébauche mésoblastique à l'origine de la partie la plus caudale du tube neural sous la forme d'un cordon cellulaire plein. **B.** Apparition de cavités qui confluent pour former une lumière. **C.** La lumière entre en continuité avec celle du tube neural.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

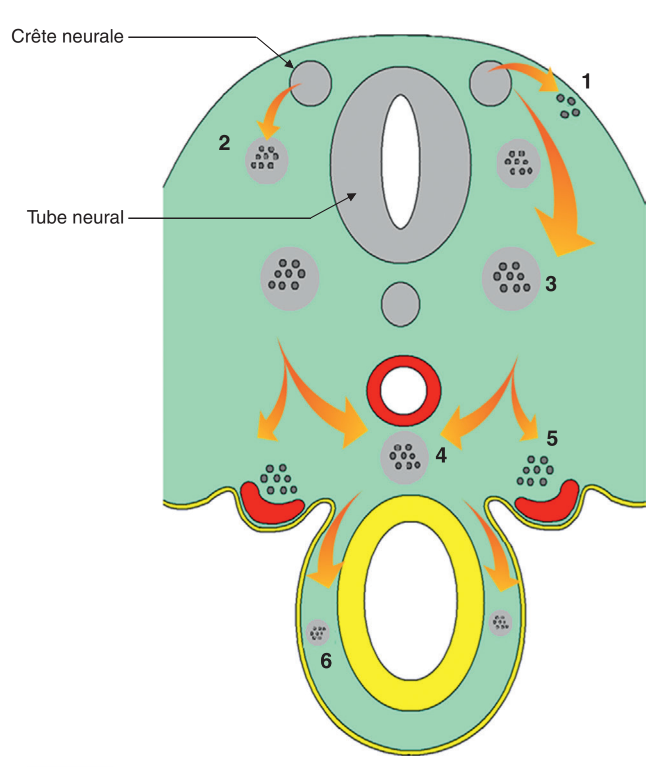



**Figure 7.5**

**Illustration de la migration des cellules des crêtes neurales et des dérivés de ces cellules sur une coupe transversale de l'embryon.**
1. Mélanocytes. 2. Ganglion rachidien. 3. Ganglion de la chaîne sympathique. 4. Ganglion pré-aortique. 5. Cellules chromaffines de la médullosurrénale. 6. Ganglion parasympathique dans la paroi intestinale.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

sera à l'origine des précurseurs des mélanocytes de la peau (figure 7.5). Dans la partie céphalique, la migration des cellules des crêtes neurales s'effectue dans le mésenchyme des bourgeons faciaux et des arcs branchiaux. Les crêtes neurales sont à l'origine d'os et de cartilage de la tête et du cou, des tissus dentaires (sauf l'émail), du tissu conjonctif entourant l'œil, du derme du cuir chevelu, de la face et du cou. Les ganglions sensitifs des nerfs crâniens et une partie des méninges (pie-mère et arachnoïde) dérivent également des crêtes neurales.

La migration des cellules des crêtes neurales en profondeur dans la région occipitale et spinale donnera les structures du système nerveux périphérique (figure 7.5) : les ganglions des racines dorsales des nerfs rachidiens (ou nerfs spinaux), les ganglions nerveux des systèmes sympathique et parasympathique, les cellules de Schwann et d'autres cellules gliales du système nerveux périphérique (cellules satellites des neurones ganglionnaires). Enfin, la migration des cellules des crêtes neurales est à l'origine des cellules chromaffines de la médullosurrénale.

**Anomalies du développement**

## Neurocristopathies

Les neurocristopathies sont des maladies liées à des anomalies des crêtes neurales résultant d'un défaut de migration de ces cellules. La maladie de Hirschprung résulte d'une absence congénitale de ganglions nerveux parasympathiques dans la paroi du côlon à l'origine de constipation sévère ou d'occlusion intestinale. Le syndrome de Waardenburg résulte d'un défaut de migration en surface des précurseurs des mélanocytes. Ce syndrome se manifeste par des anomalies de la pigmentation de la peau, de l'iris, des cheveux (mèche blanche frontale) ainsi qu'une surdité par atteinte de l'organe de Corti (ou organe spiral).

# Régionalisation antéro-postérieure du tube neural

L'encéphale (cerveau, cervelet et tronc cérébral) va se développer à partir de l'extrémité crâniale du tube neural. La moelle épinière se développera à partir de l'extrémité caudale du tube neural.

## Formation des vésicules cérébrales

### *Stade des trois vésicules cérébrales*

Au 25e jour du développement, alors que le neuropore antérieur est encore ouvert, la partie antérieure du tube neural se dilate et forme des renflements séparés par deux sillons. Ces renflements sont à l'origine de trois vésicules cérébrales primitives (figure 7.6) :

- le cerveau antérieur (prosencéphale);
- le cerveau moyen (mésencéphale);
- le cerveau postérieur (rhombencéphale).

Le mésencéphale se situe au niveau d'une inflexion du tube neural en direction ventrale, la courbure céphalique. La courbure céphalique est la première à apparaître et sera suivie ensuite de deux autres inflexions.

### *Stade des cinq vésicules cérébrales*

Le prosencéphale se subdivise vers le 32e jour en télencéphale et en diencéphale, à l'origine du cerveau proprement dit (figure 7.6). La première vésicule ou prosencéphale émet latéralement deux évaginations : les vésicules télencéphaliques à l'origine des hémisphères cérébraux. Le mésencéphale ne se subdivise pas. Le rhombencéphale se subdivise en métencéphale et myélencéphale (figure 7.6). À la limite entre le myélencéphale et la moelle épinière, une courbure à concavité ventrale se produit vers la 5e semaine puis s'accentue : il s'agit de la seconde courbure du tube neural, la courbure cervicale. À la 7e semaine, entre le myélencéphale et le métencéphale intervient une troisième inflexion de sens opposé aux précédentes courbures (inflexion dorsale) : la courbure pontique. La courbure pontique va par la suite s'accentuer.

## Devenir des vésicules cérébrales

Le devenir des cinq vésicules cérébrales est résumé dans le tableau 7.1.

Les deux vésicules télencéphaliques se développent au début du 2e mois et seront à l'origine des hémisphères cérébraux. Ces vésicules grandissent rapidement et viennent encercler la partie caudale du prosencéphale, qui correspond au diencéphale (figure 7.6). La croissance rapide des futurs hémisphères cérébraux va recouvrir successivement le diencéphale, le mésencéphale et le rhombencéphale. La surface des hémisphères cérébraux, initialement lisse, va acquérir à partir de la 18e semaine des sillons, des scissures et des circonvolutions.

Le mésencéphale, situé au niveau de la courbure céphalique, ne change pas et forme les pédoncules cérébraux.

Le toit du métencéphale est à l'origine du cervelet, tandis que le plancher du métencéphale donne le pont (ou protubérance) (figure 7.6).

Le plancher du myélencéphale forme le bulbe rachidien (ou moelle allongée) et les parois latérales donnent les pédoncules cérébelleux.

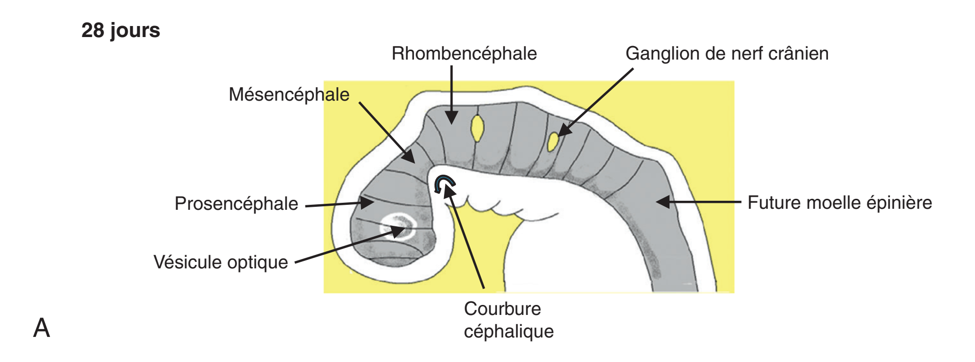
## Signalisation moléculaire

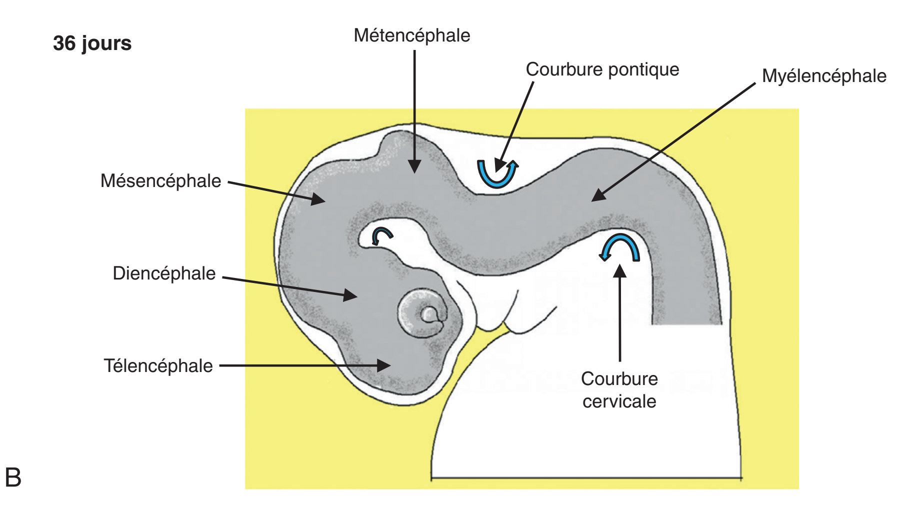
Des molécules de signalisation établissent une régionalisation antéro-postérieure de la plaque neurale. Le tube neural reçoit de son environnement les informations nécessaires à son engagement dans une voie de différenciation particulière : mise en place du cerveau dans la région céphalique et mise en place de la moelle épinière dans la région caudale. La position des cellules est importante pour leur engagement dans une voie de différenciation.

Les gènes homéotiques *Hox* codent des facteurs de transcription HOX modulant l'expression de gènes cibles. Ce sont des acteurs très importants de l'organisation de l'axe antéro-postérieur et c'est pour ces raisons que les gènes *Hox* sont quelquefois nommés « les gènes architectes du développement ». Ils aident à spécifier les positions le long de l'axe antéro-postérieur. Ils sont impliqués dans différents processus d'organogenèse (formation des membres, morphogenèse du système respiratoire et du tube digestif entre autres). Si ces gènes sont mutés, des malformations spécifiques de segments peuvent apparaître. Au niveau du cerveau postérieur (rhombencéphale), le tube neural et les cellules des crêtes neurales qui en sont issues expriment des gènes *Hox*. Par contre, les gènes *Hox* ne s'expriment pas dans les crêtes neurales du télencéphale et du diencéphale. D'autres gènes du développement, parmi lesquels les gènes *Otx* (en particulier *Otx-1 et Otx-2*), s'expriment au niveau du prosencéphale et du mésencéphale.

# Histogenèse

Une fois le tube neural formé et les ébauches de l'encéphale et de la moelle épinière en place, les cellules immatures de la paroi du tube neural (cellules souches) vont proliférer massivement pour donner par la suite les différentes variétés de cellules du système nerveux : les neurones (cellules nerveuses)



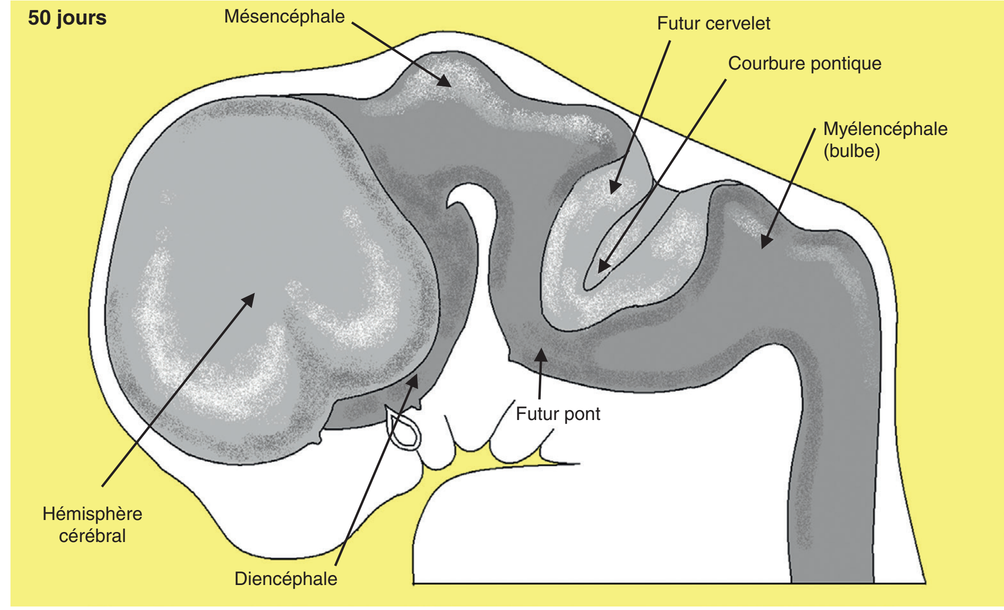




**Figure 7.6**

**Formation des vésicules cérébrales et courbures de l'encéphale.**
**A.** Embryon humain d'environ 28 jours : trois vésicules cérébrales primitives sont présentes à l'extrémité crâniale du tube neural : le prosencéphale, le mésencéphale et le rhombencéphale. Le mésencéphale se situe au niveau de la courbure céphalique. **B.** Embryon humain d'environ 36 jours : stade des cinq vésicules cérébrales. **C.** Embryon humain d'environ 50 jours : les hémisphères cérébraux grandissent rapidement et recouvrent progressivement le diencéphale ; la courbure pontique s'accentue et rapproche le métencéphale du myélencéphale ; le toit du métencéphale est à l'origine du cervelet, tandis que le plancher du métencéphale est à l'origine du pont.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

**Tableau 7.1.** **Développement du tube neural et ses dérivés**

| Tube neural | Stade des trois vésicules cérébrales | Stade des cinq vésicules cérébrales | Structure dérivée | Cavité |
|---|---|---|---|---|
| Extrémité céphalique (encéphale) | Prosencéphale | Télencéphale | Hémisphères cérébraux | Ventricules latéraux |
| | | Diencéphale | Thalamus, hypothalamus, rétine | Troisième ventricule |
| | Mésencéphale | Mésencéphale | Tronc cérébral : mésencéphale | Aqueduc de Sylvius |
| | Rhombencéphale | Métencéphale | Tronc cérébral : pont (protubérance) | Quatrième ventricule |
| | | | Cervelet | |
| | | Myélencéphale | Tronc cérébral : bulbe rachidien (ou moelle allongée) | |
| Extrémité caudale | Moelle épinière | Moelle épinière | Moelle épinière | Canal de l'épendyme |

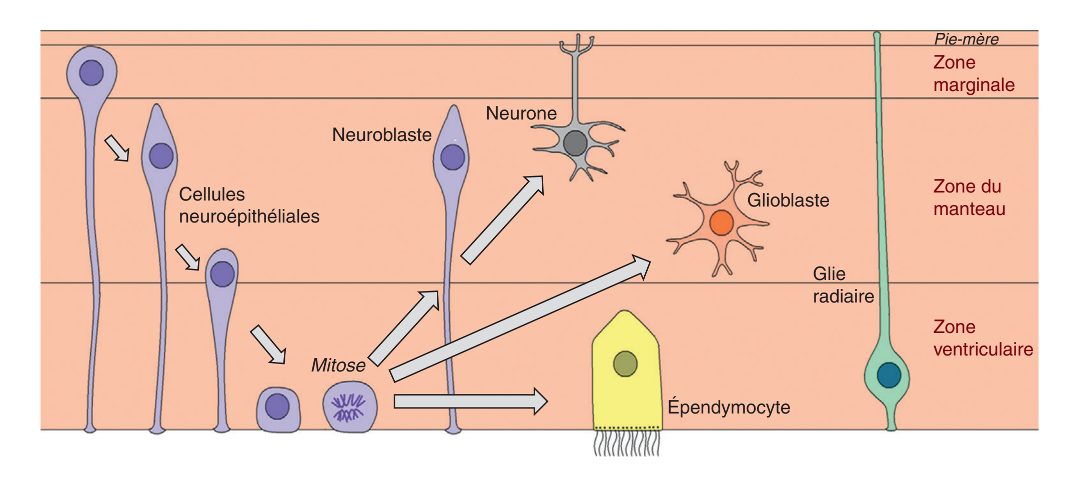



**Figure 7.7**

**Illustration de l'histogenèse sur une coupe transversale de la paroi du tube neural.**
La paroi du tube neural comporte des cellules neuroépithéliales. Noter en bordure de la cavité du tube neural la division des cellules neuroépithéliales indifférenciées (zone ventriculaire). Après la division cellulaire, une première vague de neuroblastes (cellules post-mitotiques) migre en périphérie dans la zone du manteau pour donner les neurones de la substance grise du SNC. Ces cellules émettent des axones vers la périphérie qui constituent la zone marginale. La migration neuronale se fait essentiellement le long de la glie radiaire. Une deuxième vague de glioblastes se différencie en astrocytes et oligodendrocytes. Une troisième vague se différencie en cellules épendymaires qui bordent la cavité du tube neural.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

et les cellules gliales (tissu de soutien pour les neurones). La neurogenèse correspond à la formation des neurones et comprend divers processus comme la prolifération et la différenciation des neurones. La différenciation des cellules gliales s'effectue une fois que les neurones ont été formés.

## Prolifération, migration et différenciation

Le tube neural est initialement revêtu d'un épithélium pseudostratifié (nommé neuroépithélium) occupant toute la largeur du tube neural. La paroi du tube neural va subir une série de transformations. Les cellules souches nerveuses à l'origine des neurones et des cellules gliales se divisent activement entre la 6e semaine et la 18e semaine du développement dans une zone située en profondeur, en bordure des cavités du tube neural (cavités ventriculaires dans l'encéphale, canal de l'épendyme dans la moelle épinière) et nommée zone ventriculaire (figure 7.7). Dans cette zone existe une activité mitotique intense.

**Anomalies du développement**

Cette phase de multiplication cellulaire est sensible à certains toxiques comme l'alcool. Le syndrome d'alcoolisation fœtale est responsable de retards mentaux chez les enfants après la naissance.

Une première vague de cellules neuroépithéliales qui quittent le cycle mitotique, les neuroblastes, migre en périphérie dans la zone du manteau pour donner les neurones de la substance grise du SNC (figure 7.7). La migration des neurones est guidée par des prolongements de cellules gliales correspondant à la glie radiaire. Les cellules gliales radiaires s'individualisent tôt dans le neuroépithélium et sont caractérisées par un prolongement qui gagne la surface externe du tube neural. Les fibres de ces cellules gliales guident les neurones jusqu'à l'endroit qu'ils doivent occuper. C'est le processus de migration radiaire qui s'effectue au deuxième trimestre de la grossesse. Dans le cerveau, les neurones vont migrer vers la surface pour former le cortex cérébral. Dans le cervelet, les neurones migrent également vers la surface pour former le cortex cérébelleux. En revanche, dans la moelle épinière, les neurones restent au centre de la moelle, autour du canal de l'épendyme.

Les cellules nerveuses en formation émettent des axones vers la périphérie qui constituent la zone marginale à l'origine de la substance blanche du SNC (figure 7.7). À la 20e semaine du développement commence la maturation des neurones, c'est-à-dire la croissance des prolongements émanant des corps cellulaires neuronaux (axones et dendrites). La maturation se poursuit après la naissance.

Ainsi, les substances grise et blanche du système nerveux central se différencient :

- la substance grise dérivant de la zone du manteau sera le territoire des corps cellulaires des neurones ;
- la substance blanche, dérivant de la zone marginale, contiendra les prolongements des neurones.

Après la production des neuroblastes, à partir de la 19e semaine, les premières cellules gliales apparaissent.

Une deuxième vague de cellules neuroépithéliales, les glioblastes, se différencie en astrocytes et en oligodendrocytes (figure 7.7).

Enfin, une troisième vague de cellules neuroépithéliales se différencie en cellules épendymaires qui bordent les cavités du tube neural.

Il a longtemps été admis que la neurogenèse n'était possible qu'au cours du développement embryonnaire. Ce dogme a été remis en question par la démonstration d'une neurogenèse à l'âge adulte. Celle-ci est cependant limitée à l'hippocampe et la zone sous-ventriculaire des ventricules latéraux et ne permet la formation que de neurones de petite taille, de type interneurones, destinés au bulbe olfactif et à l'hippocampe.

## Développement des axones et des dendrites

La maturation des neurones se manifeste par l'émission des axones vers la périphérie. Certains axones sont capables de se développer sur des distances considérables pour connecter les neurones cibles. Ainsi, les motoneurones de la moelle épinière émettent des axones qui se développent jusqu'aux membres pour innerver les muscles squelettiques. Lors de son développement, l'axone est guidé dans la bonne direction afin d'établir les connexions appropriées avec des cellules cibles éloignées. La croissance des axones s'effectue grâce à des structures spécialisées situées à leur extrémité et appelées les cônes de croissance (figure 7.8). Les cônes de croissance émettent de fins prolongements, les filopodes, contenant des filaments d'actine. La polymérisation de l'actine permet la progression des cônes de croissance. La croissance des axones est guidée par des molécules de l'environnement (molécules à la surface de cellules, molécules diffusibles) ; les cônes de croissance possèdent des récepteurs pour ces molécules de guidage (figure 7.8). Les axones sont ainsi guidés par les actions coordonnées et simultanées de mécanismes d'attraction et de répulsion.

Le développement des dendrites commence par l'émission d'une protubérance à partir du corps cellulaire du neurone, puis cette protubérance va se ramifier en une série de branches formant l'arborisation dendritique. L'arborisation dendritique commence au troisième trimestre de la grossesse et se poursuit après la naissance. Les branches de cette arborisation dendritique vont ensuite se pourvoir d'épines. Les épines dendritiques constitueront des points de contact (synapses) avec d'autres neurones. Les dendrites sont des prolongements plus courts que les axones mais ils grandissent eux aussi en émettant un cône de croissance à leur extrémité. La vitesse de développement des dendrites est lente par rapport à la vitesse de développement de l'axone.

## Développement des synapses

Les synapses sont des zones de contact entre les neurones. Le développement des synapses commence pendant la vie intra-utérine (au troisième trimestre de la grossesse), mais c'est après la naissance que le nombre de synapses augmente rapidement.

## Myélinisation

La myélinisation correspondant à la mise en place de la gaine de myéline autour des axones. Dans le SNC, ce sont des cellules gliales (les oligodendrocytes) qui forment la

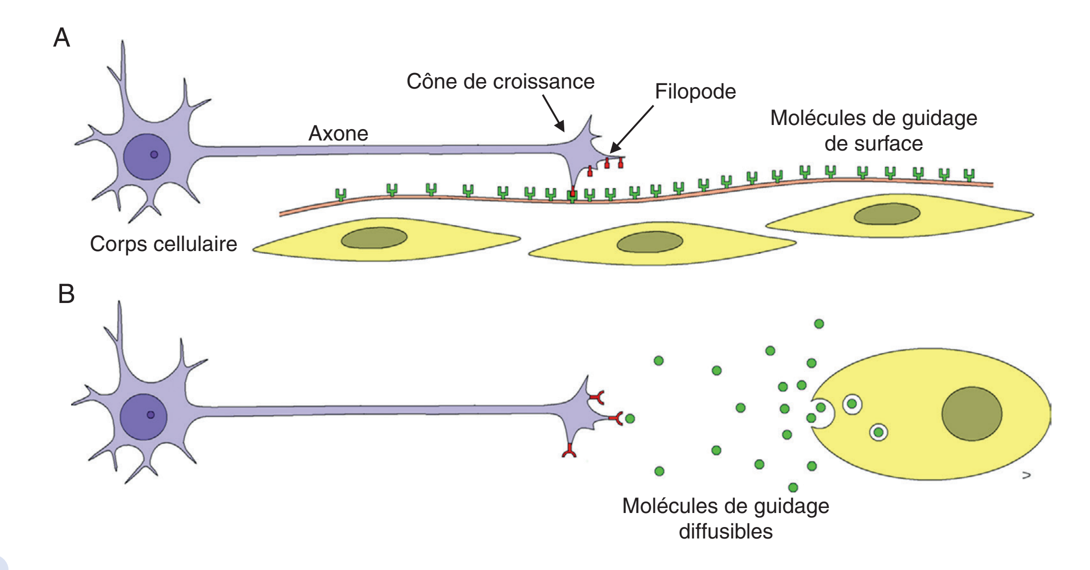



Figure 7.8

**Développement des axones.**

**A.** La croissance axonique s'effectue par la progression du cône de croissance étalé en éventail. La croissance des axones est guidée par des molécules de surface dans la matrice extracellulaire. **B.** La croissance des axones est guidée par des molécules sécrétées dans l'environnement.

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

gaine de myéline autour des axones (figure 7.9). Les prolongements des oligodendrocytes s'enroulent autour des axones de façon à constituer une gaine isolante. Une même cellule oligodendrocytaire peut assurer la myélinisation de plusieurs axones. La myélinisation du SNC commence principalement après la naissance (le cerveau fœtal est peu myélinisé) et se poursuit jusqu'à l'âge de 18 ans.

Au sein de la gaine de myéline qui recouvre les axones se trouvent des constrictions dénommées nœuds de Ranvier. Les nœuds de Ranvier ne sont pas recouverts de myéline, ce qui permet une conduction de l'influx nerveux plus rapide, de nœud de Ranvier en nœud de Ranvier.

## Régionalisation dorso-ventrale du tube neural

Au sein de chacune des structures encéphaliques ou médullaire dérivées du tube neural, les neurones vont se disposer en territoires (ou régions) ayant des fonctions différentes. La régionalisation s'effectue selon un axe dorso-ventral sous l'action de différentes molécules.

### Développement de la moelle épinière

La partie caudale du tube neural située au-dessous des cinq vésicules cérébrales va se transformer en moelle épinière. L'épaississement de la paroi du tube neural va progressivement entraîner la diminution de la lumière du tube neural qui deviendra le canal de l'épendyme. Au niveau de la moelle épinière, la migration neuronale est très faible. Il se produit un réarrangement de la zone du manteau et de la zone marginale. En coupe transversale, les neurones de la zone du manteau s'organisent à la partie centrale de la moelle en quatre masses appelées lames (ou colonnes) : deux lames alaires, dorsales et sensitives et deux lames fondamentales, ventrales et motrices (figure 7.10). Ces lames sont à l'origine de la substance grise qui présentera deux cornes antérieures volumineuses et deux cornes postérieures plus effilées. À la partie postéro-externe des cornes antérieures se trouvent les cornes latérales (aussi nommées cornes intermédio-latérales) dans la région thoracique, lombaire et sacrée. La substance blanche, constituée par les prolongements des cellules nerveuses, est parcourue de sillons. Ces sillons délimitent des cordons (cordons latéral, antérieur et postérieur). La substance blanche se développe aux dépens de la substance grise, lui donnant sa forme en « H ». Au centre de la substance grise se trouve le canal de l'épendyme. L'ébauche du canal vertébral se développe à partir du mésoblaste somitique.

### Développement du tronc cérébral

Au cours du développement, l'organisation spatiale en colonnes fondamentales motrices et alaires sensitives de la moelle épinière se retrouve au niveau du tronc cérébral,

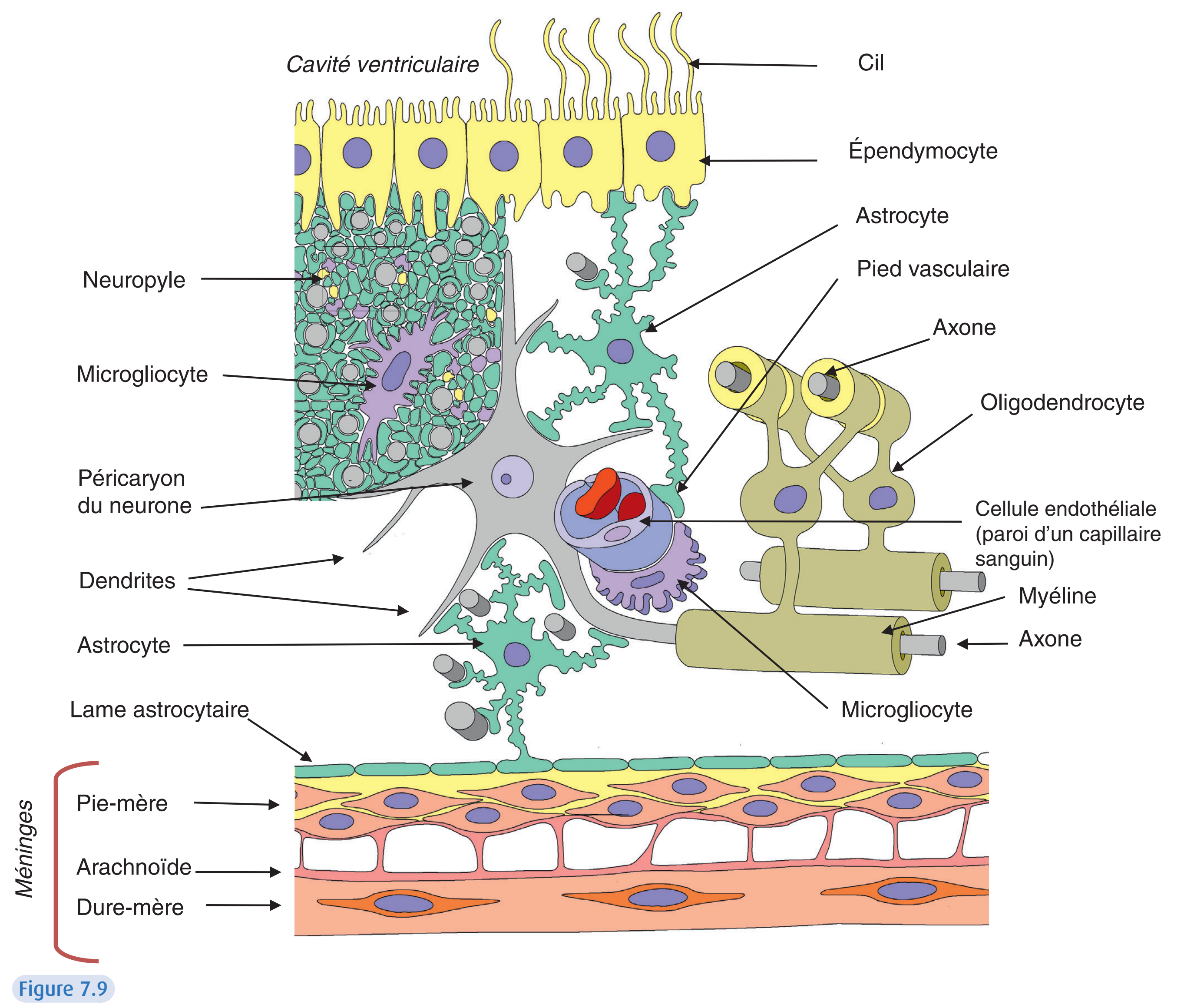



**Figure 7.9**

**Représentation schématique d'une coupe de substance grise encéphalique mettant en évidence les rapports des cellules entre elles.**
Le tissu nerveux est bordé extérieurement par la pie-mère, membrane conjonctive avec des fibrocytes — les autres méninges ne sont pas dessinées sur ce schéma —, et, intérieurement, par la névroglie épithéliale qui tapisse un ventricule.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

avec cependant des modifications liées au développement du quatrième ventricule et du cervelet. La substance grise n'est plus homogène et située dans la région centrale autour d'un canal, mais est répartie le long du tronc cérébral en groupements, en amas de neurones correspondant aux noyaux des nerfs crâniens. Le tronc cérébral est le lieu d'émergence des nerfs crâniens (moteurs et sensitifs), constitués par des fibres provenant des formations nucléaires étalées sur toute la hauteur du tronc cérébral. Ces noyaux sont regroupés en six colonnes selon leur fonction. Il existe une relation entre l'emplacement de la colonne et sa fonction. Les colonnes fondamentales, motrices, sont situées plus ventralement que les colonnes alaires, sensitives (figure 7.11).

La colonne la plus médiale est la colonne somatomotrice, à l'origine des axones innervant les muscles

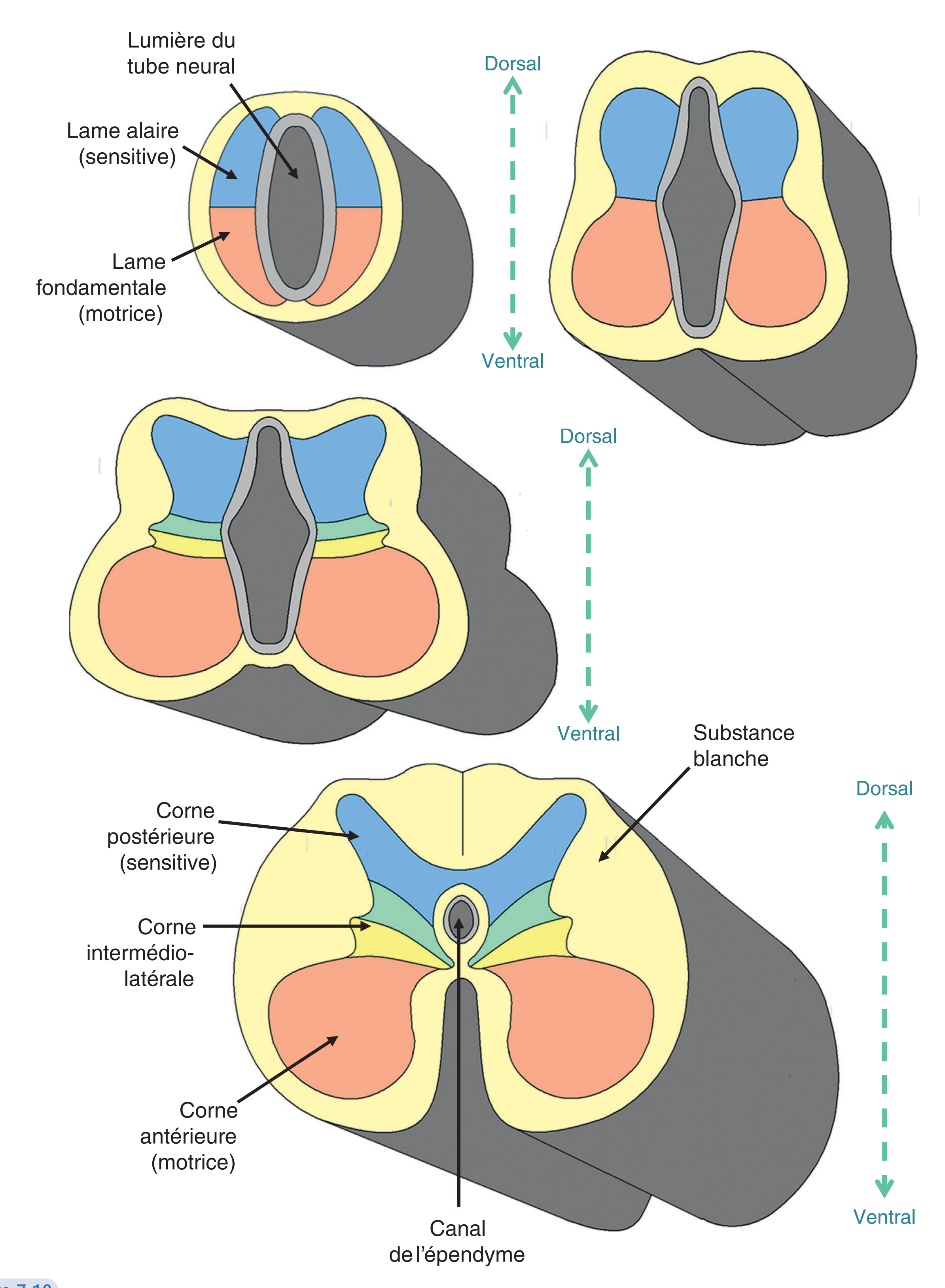



Figure 7.10

**Régionalisation dorso-ventrale de la moelle épinière sur une succession de coupes transversales.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

de la motricité somatique (muscles oculomoteurs, par exemple). En dehors et en avant, la colonne branchiale motrice innerve les muscles striés des arcs branchiaux impliqués dans la déglutition, la mastication, la phonation. Les colonnes alaires, sensitives, comportent des neurones d'association recevant les afférences sensitives. La colonne somato-sensitive recueille les « sensations générales », par exemple les informations sensitives de la face (toucher, douleur). La colonne branchiale sensitive recueille les informations sensitives des arcs branchiaux. Dans le sillon entre les lames fondamentale et alaire, s'organisent deux colonnes voisines, l'une interne de motricité viscérale (colonne viscéro-motrice contenant les neurones préganglionnaires centraux du système parasympathique), l'autre externe de sensibilité viscérale (colonne viscéro-sensitive correspond à la sensibilité du tractus digestif et cardio-respiratoire).

## Développement du cervelet

Le cervelet se développe à la fin de la 6e semaine du développement à partir de deux épaississements du toit du métencéphale, les lèvres rhombiques, qui correspondent aux parties dorsales des lames alaires (figures 7.6 et 7.11). Ces deux renflements se rejoignent et fusionnent sur la ligne médiane. Après la fusion des lèvres rhombiques, l'ébauche du vermis (portion médiane du cervelet) est décelable à la 12e semaine, encadrée par deux renflements latéraux, les ébauches des hémisphères cérébelleux. Les parties latérales du cervelet grandissent. L'augmentation de la surface du cortex cérébelleux fœtal s'accompagne de l'apparition de sillons (fissures) divisant le cervelet en lobules. Les premiers sillons se forment à la 13e semaine. À l'intérieur des lobules, des sillons moins marqués séparent des lamelles cérébelleuses. Ce plissement du cortex cérébelleux (foliation cérébelleuse) subdivise le cervelet en lobes, lobules et lamelles.

Dans le cervelet, la substance grise est plus développée que la substance blanche. Les éléments de substance grise contenant les corps cellulaires des neurones sont localisés au centre sous forme de noyaux cérébelleux profonds (noyau du toit, noyau dentelé) et en périphérie sous forme de cortex cérébelleux. Au cours des 10e et 11e semaines du développement, des neuroblastes provenant du manteau traversent la zone marginale pour gagner la surface de la lèvre rhombique. Cette migration de cellules jeunes, de type embryonnaire, présentant une activité mitotique importante, constitue la couche granulaire externe. Les noyaux profonds se condensent pendant les 12e et 13e semaines du développement. Par la suite, la couche granulaire externe diminue d'épaisseur et s'appauvrit en cellules. La plupart des cellules de cette couche vont en effet migrer en profondeur. Les neuroblastes qui migrent en profondeur vont donner les grains du cervelet et les cellules de Golgi. Cette migration est surtout marquée en fin de vie intra-utérine et se poursuit quelques mois après la naissance. Entre les 21e et 25e semaines du développement, la couche des cellules de Purkinje se différencie à partir de cellules issues du manteau, alors qu'est à peine amorcée la migration en profondeur des cellules de la couche granulaire externe. Le cortex cérébelleux définitif à trois couches (couche moléculaire, couche des cellules de Purkinje et couche des grains) est constitué durant la première année de vie.

## Développement du cerveau

### *Migration des neurones*

Dans le cortex cérébral, la migration neuronale commence à la 8e semaine, peu de temps après que les premiers neurones ont été générés, et se poursuit après la fin de la neurogenèse. Jusqu'à la fin du 6e mois, l'ébauche du cortex cérébral est le siège de nombreuses migrations cellulaires. La migration est achevée vers la 29e semaine. Les neurones migrent vers la surface le long de la glie radiaire. Les neurones générés les premiers forment les couches les plus profondes et les neurones les plus récents forment les couches les plus superficielles (figure 7.12). Les générations successives de jeunes neurones constituent ainsi les différentes couches du cortex cérébral. Le cortex cérébral s'organise en une série de six couches superposées.

D'autres types de neurones du cortex cérébral, les interneurones, migrent de façon différente, de façon tangentielle.

**Anomalies du développement**

Les hétérotopies neuronales sont des anomalies de la migration neuronale au cours desquelles la substance grise constitue par exemple des nodules localisés à des emplacements anormaux. Par ailleurs, la migration neuronale peut être affectée par la prise de drogue, d'alcool ou de médicaments pendant la grossesse et engendrer après la naissance des retards mentaux ou des crises d'épilepsie chez l'enfant.

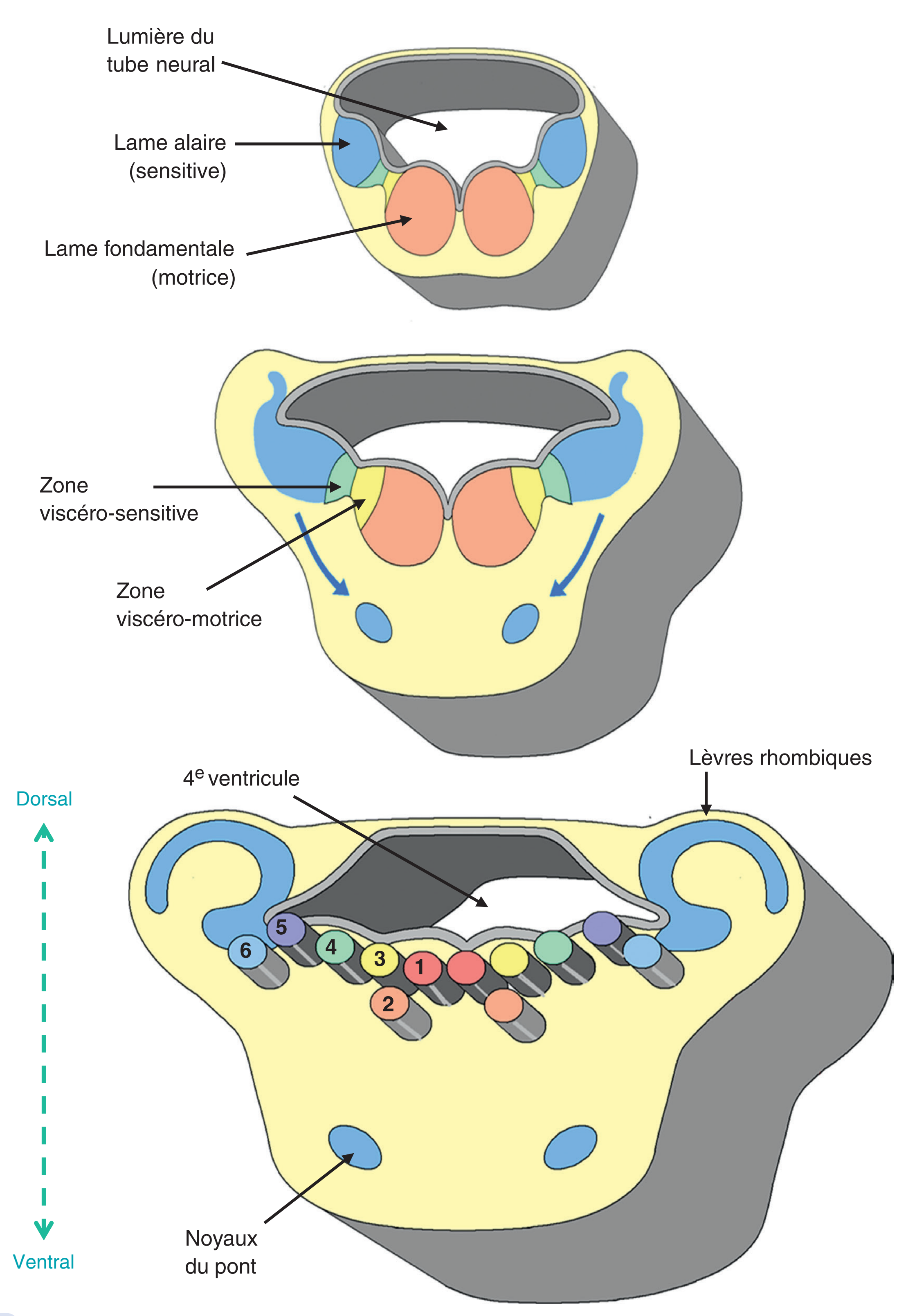



Figure 7.11

**Régionalisation dorso-ventrale du tronc cérébral (développement du métencéphale) sur une succession de coupes transversales.**
1. Colonne somato-motrice. 2. Colonne branchiale motrice. 3. Colonne viscéro-motrice. 4. Colonne viscéro-sensitive. 5. Colonne branchiale motrice. 6. Colonne somato-sensitive.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

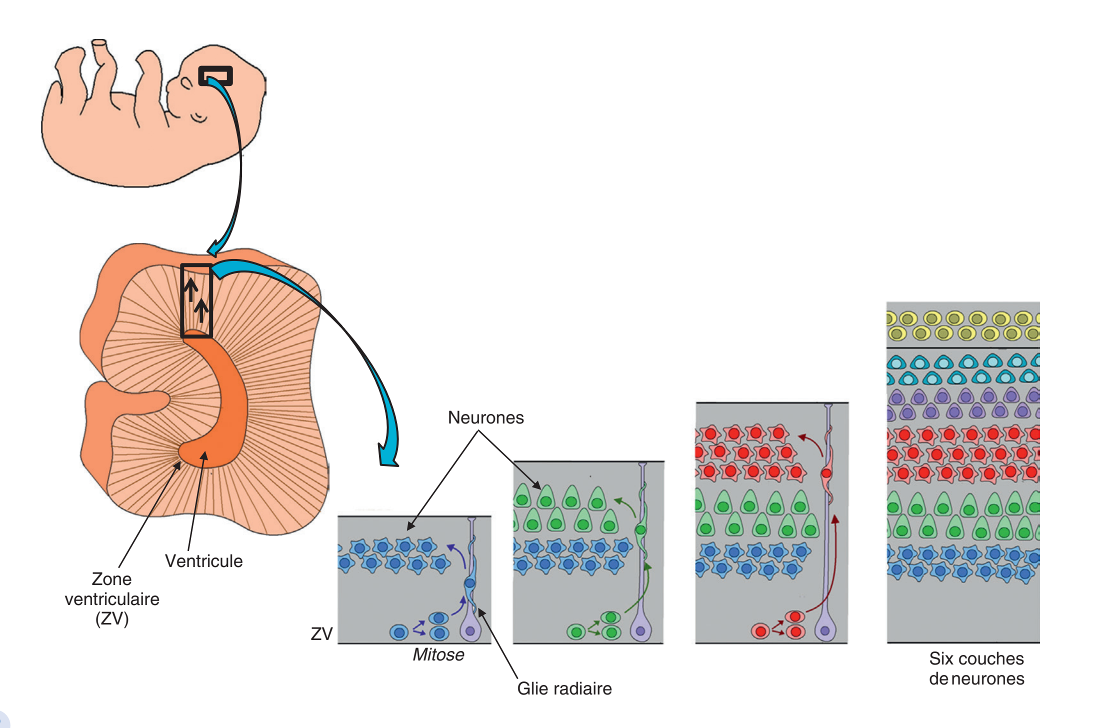



Figure 7.12

**Migration neuronale dans le cortex cérébral.**
Les neurones migrent vers la surface le long de la glie radiaire. Les neurones générés les premiers forment les couches les plus profondes. Les neurones les plus récents forment les couches superficielles. Le cortex cérébral comporte six couches de neurones.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

### *Plissement du cortex cérébral*

La surface du cortex cérébral est augmentée par un processus de plissement dessinant des sillons et des circonvolutions. Ce plissement est appelé la gyration. Jusqu'à la fin du 4e mois de la vie intra-utérine, la surface du cortex cérébral reste lisse. Des plis profonds appelés scissures divisent les hémisphères en lobes. Des plis moins marqués, les sillons, délimitent les circonvolutions. Les premiers sillons se forment de la 20e à la 24e semaine.

**Anomalies du développement**

Dans des conditions pathologiques, il peut exister des troubles du plissement du cortex cérébral. Le plissement peut être ébauché avec des circonvolutions de petite taille : c'est la microgyrie. La surface du cortex cérébral peut rester lisse : on parle alors de lissencéphalie. Les anomalies du plissement du cortex cérébral sont à l'origine de troubles neurologiques et de retard mental.

## Signalisation moléculaire

La régionalisation dorso-ventrale du tube neural fait intervenir des molécules nommées morphogènes. Ces morphogènes sont capables d'induire la différenciation de plusieurs types cellulaires. Le morphogène *shh* (*sonic hedgehog*) est indispensable à la mise en place de la partie ventrale du tube neural (signal ventralisant). La protéine SHH, exprimée selon un gradient à partir de la chorde, est capable d'induire dans la partie ventrale du tube neural tous les types de neurones (dont les motoneurones, par exemple). La partie dorsale du tube neural est dépendante de morphogènes ayant une action opposée (signal dorsalisant). Il s'agit des molécules de la famille des BMP (en particulier BMP-4 et BMP-7). Ainsi, c'est sous l'action inverse de ces deux gradients de morphogènes (SHH ventral et BMP dorsal) que les différents types de neurones se mettent en place.

Comme dans le cas des gènes *Hox* dont le rôle est d'informer les cellules de leur position par rapport à l'axe antéro-postérieur, un autre groupe de gènes, les gènes *Pax*, sont impliqués dans l'identité cellulaire de l'axe dorso-ventral.

Au niveau de la moelle épinière, les régions ventrale et dorsale se distinguent par l'expression différentielle des gènes *Pax* : *Pax3* et *Pax7* sont exprimés dans la région dorsale du tube neural et sont exclus dans la partie ventrale.

**Anomalies du développement**

## Anomalies de fermeture du tube neural

### Spina bifida

Le spina bifida est une malformation résultant d'un défaut de fermeture du tube neural au niveau de la moelle épinière dans la région lombaire ou lombo-sacrée (figure 7.13). Au cours du développement normal, le tube neural induit la formation de l'arc postérieur vertébral à partir du mésoblaste qui l'entoure (figure 7.14). Dans le spina bifida, le défaut de fermeture du tube neural est associé à une ouverture postérieure du canal vertébral. Cette ouverture est à l'origine de différentes formes anatomiques :

- le myéloméningocèle (trois quarts des cas) correspond à l'extériorisation de la moelle épinière, de liquide cérébrospinal et de méninges. Cette malformation ouverte du système nerveux (la moelle épinière est à nu) peut être la cause de paralysies des membres inférieurs et de troubles sphinctériens ;
- le méningocèle (un quart des cas) correspond à une hernie de liquide cérébrospinal et de méninges mais la moelle épinière reste en place dans le canal vertébral. Le méningocèle est presque toujours recouvert de peau.

### Anencéphalie

L'anencéphalie est une malformation caractérisée par l'absence de fermeture du tube neural dans le territoire céphalique (anomalie de fermeture du neuropore antérieur). Comme dans le cas du spina bifida, cette malformation de l'encéphale est associée à une absence de formation de la voûte crânienne (figure 7.13).

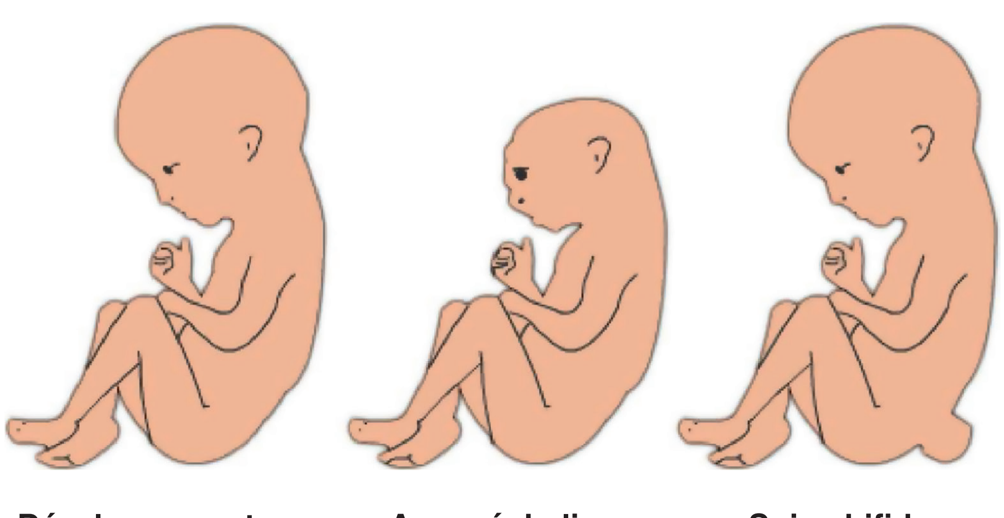



Figure 7.13

**Anomalies de fermeture du tube neural.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

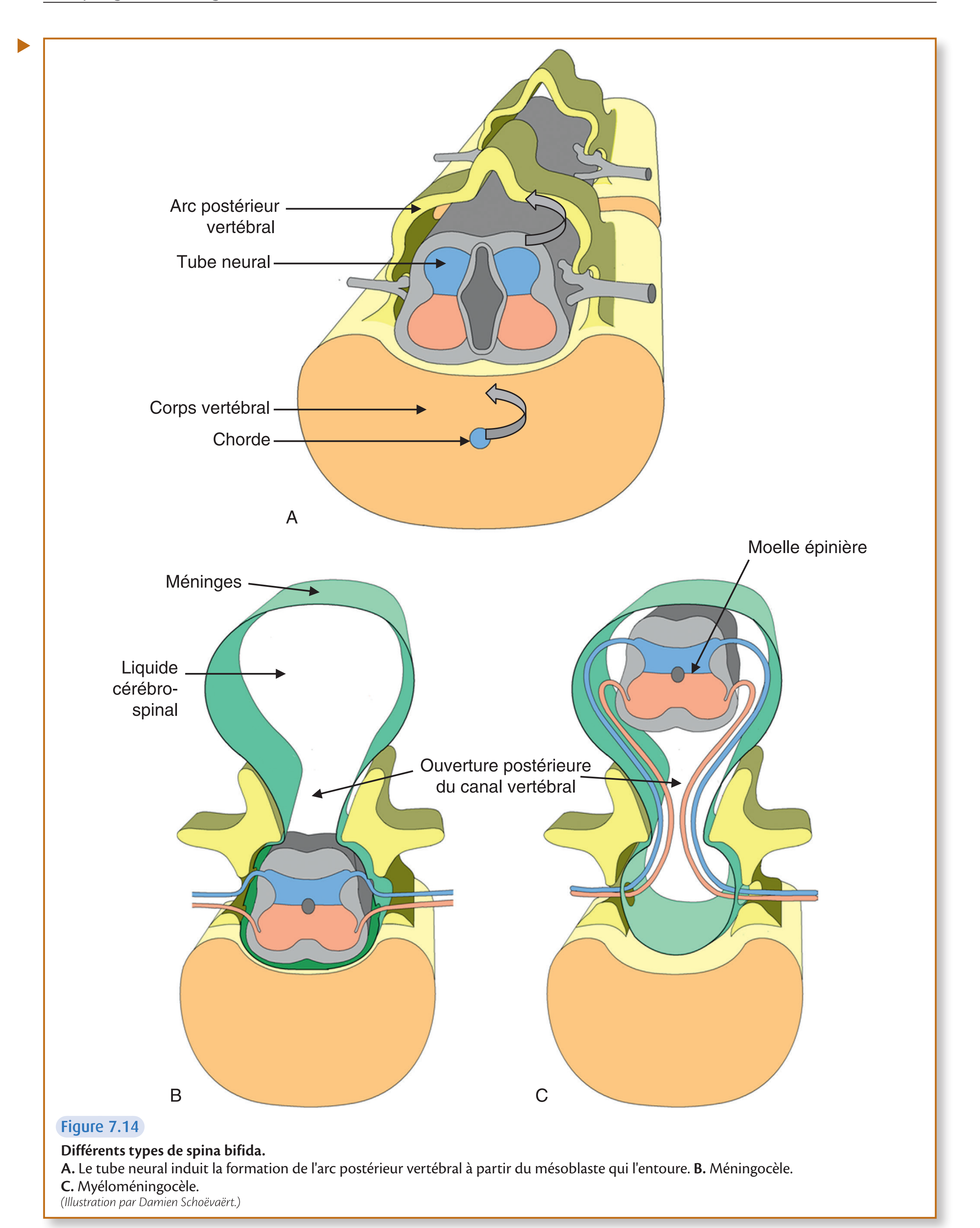



Figure 7.14

**Différents types de spina bifida.**
**A.** Le tube neural induit la formation de l'arc postérieur vertébral à partir du mésoblaste qui l'entoure. **B.** Méningocèle.
**C.** Myéloméningocèle.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

# Histologie du système nerveux central

Le tissu nerveux comporte deux variétés cellulaires : les cellules nerveuses (neurones) et des cellules de soutien, les cellules gliales (cellules névrogliques).

## Le neurone

Le neurone est l'unité morpho-fonctionnelle du tissu nerveux. Chaque neurone comporte un corps cellulaire (péricaryon) et des prolongements (axone et dendrites) (figure 7.9). Le corps cellulaire comporte un noyau volumineux, sphérique, peu coloré, avec un gros nucléole bien visible sur les coupes histologiques. L'influx nerveux traverse le neurone en suivant un trajet imposé : il parvient par les dendrites au corps cellulaire puis quitte le corps cellulaire en cheminant le long de l'axone. La terminaison de l'axone libère des neurotransmetteurs, permettant la transmission de l'influx à un neurone cible. Le contenu cytoplasmique de l'axone (axoplasme) est une voie de transport à double sens le long des microtubules : transport de molécules synthétisées dans le corps cellulaire (protéines, enzymes, vésicules de neurosécrétion) vers la périphérie et transport rétrograde de déchets, de métabolites remontant vers le péricaryon.

Les neurones sont très variés dans leur forme et dans leur taille. Ces variations portent sur le corps cellulaire ainsi que sur les prolongements issus du corps cellulaire. Le nombre est l'orientation des prolongements neuronaux permettent de distinguer :

- les neurones pseudo-unipolaires, de forme globuleuse avec deux prolongements contigus sur une courte distance proximale et qui se divisent ensuite en deux branches (dans les ganglions crâniaux et rachidiens);
- les neurones bipolaires, de forme allongée avec un prolongement à chaque extrémité du corps cellulaire (rétine, muqueuse olfactive);
- les neurones multipolaires, étoilés ou pyramidaux, avec de multiples prolongements émergeant du corps cellulaire (un axone unique et de multiples dendrites), qui sont les plus fréquents.

Les neurones multipolaires sont particulièrement abondants dans le système nerveux central. Il existe des variations structurales portant sur la forme du corps cellulaire, la taille du corps cellulaire et l'aspect des prolongements issus du corps cellulaire. Par exemple, le neurone multipolaire de la corne antérieure de la moelle épinière (le motoneurone) est bien reconnaissable sur les coupes histologiques : ce que l'on observe correspond au corps cellulaire et à l'origine des prolongements (figure 7.15). Les cellules pyramidales, caractéristiques du cortex cérébral (figure 7.16), présentent un aspect triangulaire avec une base élargie d'où naît l'axone et un sommet effilé tourné vers la surface du cortex; les dendrites sont représentées par un prolongement apical, ascendant, épais, se rendant à la couche superficielle où il se termine en bouquet et par des prolongements basilaires, horizontaux, plus courts, plus grêles et très ramifiés. Les cellules pyramidales du cortex sont de taille variable entre 12 et 60 μm : petites, moyennes, grandes. Certaines cellules pyramidales géantes peuvent atteindre 120 μm.

Les neurones sont interconnectés les uns avec les autres par l'intermédiaire des synapses. Les synapses interneuronales sont des zones de contact entre deux neurones et sont responsables de la transmission de l'influx nerveux d'un neurone présynaptique (terminaison de l'axone) à un neurone postsynaptique (corps cellulaire, dendrite, axone). Il existe aussi des synapses particulières entre la terminaison d'un axone et une cellule non nerveuse. C'est le cas de la synapse neuromusculaire correspondant à la zone de contact entre la terminaison de l'axone et la cellule musculaire striée squelettique (plaque motrice) (cf. figure 9.25 au chapitre 9 « Appareil locomoteur »).

Ainsi, il existe divers types de synapses, mais toutes ces variétés de synapses comprennent classiquement trois compartiments :

- la zone présynaptique, correspondant à l'extrémité renflée de l'axone, renferme des formations sphériques nommées vésicules synaptiques qui contiennent les neurotransmetteurs;
- la fente synaptique est un espace d'épaisseur constante qui sépare la membrane de l'axone présynaptique de la membrane de l'axone postsynaptique; les neurotransmetteurs sont libérés dans cette fente;
- la zone postsynaptique correspond à la membrane postsynaptique, fréquemment épaissie et comportant les récepteurs des neurotransmetteurs.

## Les cellules gliales

Les neurones sont en proportion relativement faible par rapport aux éléments cellulaires non nerveux qui constituent un tissu interstitiel dénommé névroglie (ou glie).

### Névroglie interstitielle

La névroglie interstitielle comporte trois types cellulaires : les astrocytes, les oligodendrocytes et les microgliocytes.

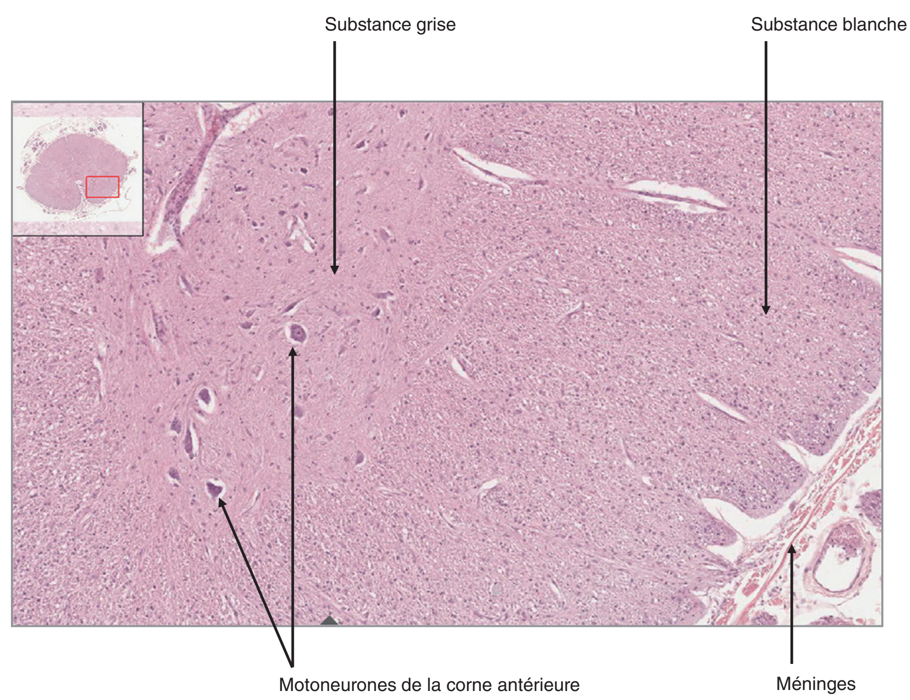



Figure 7.15

**Coupe histologique transversale de moelle épinière.**
*(Photographie de la coupe histologique par Sophie Brisset.)*

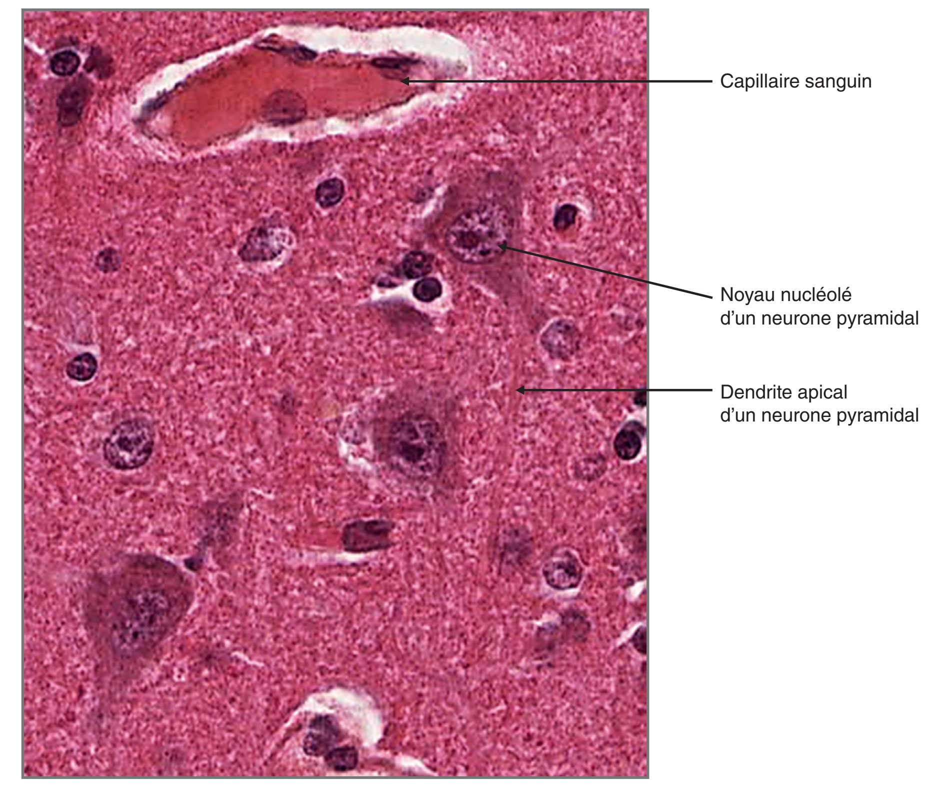



Figure 7.16

**Coupe histologique du cortex cérébral.**
*(Photographie de la coupe histologique par Sophie Brisset.)*

### *Astrocytes*

Les astrocytes, très abondants, sont des cellules étoilées pourvues de prolongements ramifiés et ayant un rôle de soutien et d'isolement (figure 7.9). Les astrocytes forment des pieds vasculaires qui s'appliquent contre la membrane basale des capillaires (figure 7.9). Les pieds vasculaires des astrocytes, en formant une couche interposée entre les cellules endothéliales jointives des capillaires continus du SNC et les cellules nerveuses, participent à la constitution de la barrière hémato-encéphalique (figure 7.9). La barrière hémato-encéphalique (constituée par l'endothélium continu de la paroi du capillaire, une lame basale et les pieds astrocytaires) assure un mécanisme de protection, de stabilité du milieu interne du SNC, et fonctionne de manière sélective — par exemple, le glucose, les acides aminés essentiels, certains électrolytes diffusent, tandis que les protéines, les déchets du métabolisme et un grand nombre de médicaments ne franchissent pas cette barrière. Les astrocytes jouent un rôle dans l'équilibre du milieu entourant les neurones et dans le recyclage des neurotransmetteurs. Enfin, ils forment un tissu de remplissage et de réparation en cas de lésions.

Dans la substance grise se trouvent les astrocytes protoplasmiques (comportant de nombreux prolongements courts, ramifiés et avec des épines) et dans la substance blanche se trouvent les astrocytes fibreux (les prolongements sont moins nombreux, longs et lisses).

### *Oligodendrocytes*

Les oligodendrocytes sont moins ramifiés que les astrocytes et leurs prolongements cytoplasmiques s'enroulent autour des axones du SNC de façon à constituer la gaine de myéline (figure 7.9). Ces prolongements peuvent s'enrouler autour de plusieurs axones.

**Pathologie**

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire du SNC au cours de laquelle la myéline est dégradée. Il s'agit d'une maladie multifactorielle entraînant des perturbations de la transmission de l'influx nerveux élaborée par le SNC. Les symptômes sont variés et dépendent de la zone où se produit la démyélinisation (atteinte visuelle, paralysie, troubles de la sensibilité).

### *Microgliocytes*

Les microgliocytes sont de petites cellules mobiles, ovoïdes, avec des prolongements courts, épineux (figure 7.9). Ces cellules gliales ne proviennent pas du tube neural mais dérivent de progéniteurs hématopoïétiques (cf. figure 1.21 au chapitre 1). Ce sont des macrophages d'un type particulier qui protègent le SNC en phagocytant les micro-organismes et les débris cellulaires.

Sur les préparations histologiques ordinaires, seuls sont visibles les noyaux arrondis des cellules gliales. Pour observer précisément la morphologie de ces cellules et visualiser les ramifications, il est nécessaire d'utiliser des colorations spéciales telles que l'imprégnation argentique.

### Névroglie épithéliale

La névroglie épithéliale est constituée de cellules disposées en couches unicellulaires qui tapissent les cavités du SNC (parois des ventricules et du canal de l'épendyme) (figure 7.9). Les cellules de la névroglie épithéliale sont les épendymocytes, cellules de forme cylindro-conique jointives et ciliées. Le battement des cils facilite la circulation du liquide cérébrospinal. Les épendymocytes forment une barrière perméable entre ce liquide et le liquide interstitiel dans lequel baignent les cellules du SNC.

## Substance grise et substance blanche

Le système nerveux central comporte une substance grise et une substance blanche. La substance grise est formée principalement des corps cellulaires des neurones. La substance blanche contient les prolongements des neurones. Substances grise et blanche contiennent les trois types cellulaires de cellules névrogliques (astrocytes, microgliocytes et oligodendrocytes). Dans la substance grise, les capillaires sanguins sont nombreux et à débit sanguin rapide. Dans la substance blanche, les capillaires sont moins abondants et à débit sanguin lent.

La répartition de la substance grise et de la substance blanche varie selon les niveaux dans le système nerveux central (figure 7.1). Au niveau du cerveau et du cervelet, la substance grise est en périphérie (cortex cérébral et cortex cérébelleux) et la substance blanche est en profondeur. Au niveau de la moelle épinière, la disposition est inverse : la substance grise est en profondeur autour du canal central (canal de l'épendyme) et la substance blanche est en périphérie.

## Cortex cérébral

Le cerveau est constitué de deux hémisphères cérébraux séparés par une scissure inter-hémisphérique et réunis par des faisceaux de fibres blanches (commissure inter-hémisphérique). La surface externe, très plissée, forme le cortex cérébral. Le cortex cérébral, constitué de substance

grise, comporte des corps cellulaires de neurones, des fibres amyélinisées, des cellules gliales et vaisseaux sanguins (figure 7.16). Le cortex cérébral comporte six couches superposées de neurones. Ce sont, de la surface à la profondeur :

- la couche moléculaire, ou couche I : elle comporte peu de cellules nerveuses, principalement des cellules horizontales (ou cellules de Cajal-Retzius) avec dendrites et axones s'étalant horizontalement ; cette couche est parcourue par de nombreux prolongements venus des couches sous-jacentes (notamment dendrites apicales des cellules pyramidales et fibres afférentes du tronc cérébral) ;
- la couche granulaire externe, ou couche II : elle comporte des cellules étoilées appelées grains du cerveau dont le corps cellulaire est de petite dimension avec une multitude de dendrites courtes rayonnant à partir du corps cellulaire ; l'axone, mince, se subdivise rapidement en de nombreux rameaux et reste intra-cortical ; les dendrites et les axones se distinguent difficilement ; cette couche comporte aussi des cellules pyramidales de petite taille et est relativement pauvre en fibres nerveuses ;
- la couche des cellules pyramidales externes, ou couche III : c'est la couche la plus épaisse, elle comporte des cellules pyramidales de taille moyenne dont les dendrites apicales atteignent la couche moléculaire et des interneurones, en particulier des cellules en panier ; dans la partie supérieure de cette couche se trouvent des axones afférents cortico-corticaux ;
- la couche granulaire interne, ou couche IV : sa richesse en cellules étoilées (grains) lui confère un aspect dense ; l'axone court s'articule avec les dendrites basilaires des cellules pyramidales de la couche sus-jacente ; dans cette couche se terminent les afférences sensitives du thalamus ;
- la couche ganglionnaire (couche des cellules pyramidales internes), ou couche V : c'est la zone des grandes cellules pyramidales et des cellules de Betz (cellules pyramidales géantes) dont les axones gagnent la substance blanche (par exemple, les axones du cortex moteur constituent les faisceaux pyramidaux et font synapse avec les motoneurones de la moelle épinière) ; cette couche est parcourue par de nombreuses fibres nerveuses ;

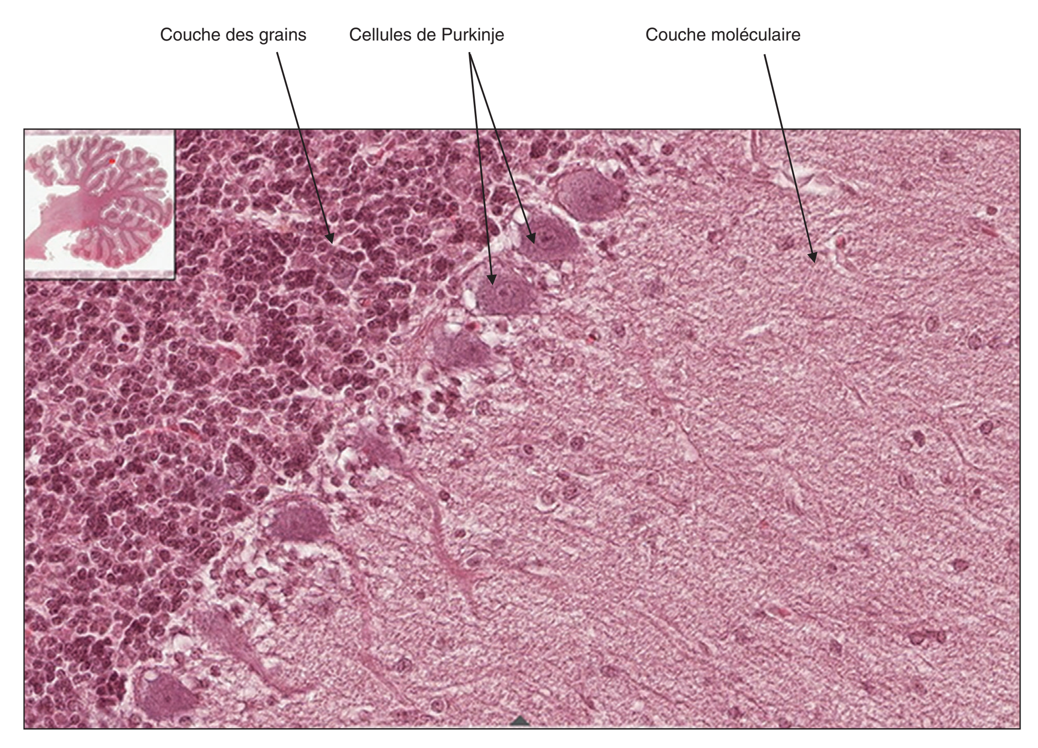



**Figure 7.17**

**Coupe histologique du cortex cérébelleux.**
*(Photographie de la coupe histologique par Sophie Brisset.)*

- la couche polymorphe, ou couche VI : elle comporte des cellules fusiformes à double bouquet dont le corps cellulaire allongé est perpendiculaire à la surface corticale; des deux pôles du corps cellulaire partent des dendrites qui s'étendent longuement en se ramifiant; l'axone, très fin, naît latéralement et se ramifie longitudinalement; cette couche comporte aussi des petites cellules pyramidales et est riche en fibres nerveuses.

Sur les coupes histologiques ordinaires, il est difficile de distinguer ces six couches. Sont essentiellement reconnaissables les cellules pyramidales de grande taille de la couche V (figure 7.16).

## Cortex cérébelleux

Le cervelet, situé à l'arrière de tronc cérébral auquel il est relié par les pédoncules cérébelleux, a comme caractéristique d'être extrêmement plissé et contourné. Le cortex cérébelleux comporte trois couches de neurones (figure 7.17). Ce sont, de la surface à la profondeur :

- la couche moléculaire, qui est pauvre en cellules nerveuses et comporte deux types de cellules étoilées; les petites cellules étoilées superficielles sont situées dans le tiers externe de la couche moléculaire; les cellules étoilées profondes (cellules en panier) occupent les deux tiers internes de la couche moléculaire; les axones des cellules en panier émettent des branches collatérales qui entourent le corps cellulaire des cellules de Purkinje; la couche moléculaire renferme l'arborisation des dendrites des cellules de Purkinje sous-jacentes;
- la couche des cellules de Purkinje, qui comporte les neurones multipolaires caractéristiques du cervelet : les cellules de Purkinje ont un corps cellulaire volumineux, d'aspect piriforme, et les dendrites issues de l'apex du corps cellulaire sont richement arborisées dans la couche moléculaire (figure 7.17); l'axone prend naissance à la base du corps cellulaire et traverse la couche des grains sous-jacente pour gagner les noyaux cérébelleux profonds; les axones des cellules de Purkinje représentent les seules fibres efférentes du cortex cérébelleux; cette couche reçoit les fibres grimpantes (axones provenant des neurones de l'olive bulbaire);
- la couche granulaire, qui comporte les grains du cervelet, cellules de petite taille dont on ne voit pratiquement que le noyau très coloré (figure 7.17); l'axone des grains monte dans la couche moléculaire où il se divise en « T », constituant les fibres parallèles qui entrent en contact avec les dendrites des cellules de Purkinje; cette couche contient également des cellules de Golgi de type II, plus volumineuses et moins nombreuses; cette couche reçoit des fibres moussues venant du pont et de la moelle épinière.

## Moelle épinière

Sur une coupe transversale, la substance grise, centrale, se présente sous la forme d'un « H », avec deux cornes postérieures, deux cornes antérieures et les cornes intermédio-latérales (figure 7.1). Les cornes antérieures sont plus épaisses que les cornes postérieures qui sont effilées. Les cornes latérales sont bien reconnaissables dans la région dorsale de la moelle épinière. Les neurones de la moelle épinière sont multipolaires. Les interneurones des cornes postérieures reçoivent les fibres sensitives afférentes de la racine dorsale du nerf rachidien et les axones gagnent la substance blanche du même côté ou du côté opposé. Les motoneurones moteurs siègent dans les cornes antérieures (figures 7.1 et 7.15). L'axone moteur quitte la corne antérieure, se myélinise et chemine dans la racine ventrale du nerf rachidien. Les neurones préganglionnaires du système nerveux autonome se trouvent dans les cornes intermédio-latérales. L'axone quitte la substance grise, se myélinise et gagne un ganglion végétatif en cheminant dans la racine ventrale du nerf rachidien (figure 7.18). Les cornes intermédio-latérales de la région sacrée de la moelle épinière comportent les neurones préganglionnaires du système nerveux parasympathique. Les cornes intermédio-latérales de la région thoraco-lombaire de la moelle épinière contiennent les neurones préganglionnaires du système nerveux sympathique (figure 7.19).

La substance blanche entoure la substance grise. Elle est parcourue par des sillons. Le sillon antérieur, médian, est beaucoup plus marqué et visible que le sillon postérieur. C'est une fente où s'enfonce la pie-mère et où circulent les vaisseaux.

Le canal épendymaire, en position centrale, est bordé de cellules de la névroglie qui sont ciliées.

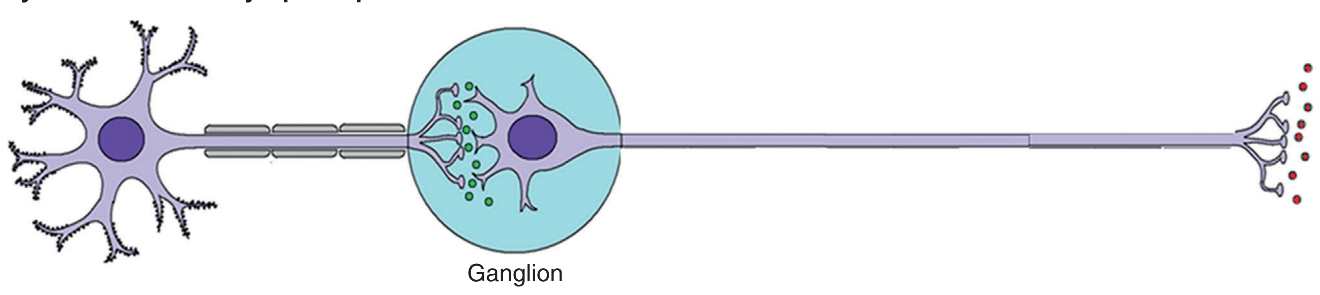
## Cavités du système nerveux

Le cerveau comprend des cavités dans lesquelles circule le liquide cérébrospinal, les ventricules, qui sont en communication avec le canal de l'épendyme de la moelle épinière (figure 7.1 et tableau 7.1). Les cavités de l'encéphale et de la moelle épinière sont bordées par une couche d'épendymocytes.

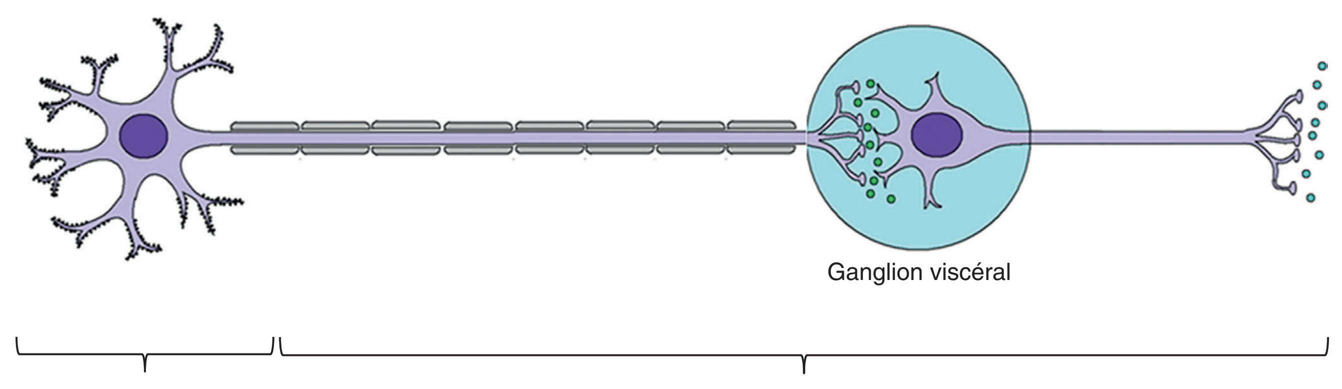
## Les méninges

Le système nerveux central est entouré par trois enveloppes méningées, de l'extérieur en profondeur (figure 7.9) :

**Système nerveux sympathique**




**Système nerveux parasympathique**




Système nerveux central          Système nerveux périphérique

**Figure 7.18**

**Organisation du système nerveux autonome.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

- la dure-mère, la plus externe, appliquée contre la paroi osseuse de la boîte crânienne ou de la colonne vertébrale ;
- l'arachnoïde ;
- la pie-mère, la plus interne, appliquée contre le tissu nerveux.

Ces méninges sont de nature conjonctive.

La dure-mère est constituée de tissu conjonctif dense se continuant avec le périoste de l'os. Dans le canal vertébral, la dure-mère est séparée du périoste par un espace contenant du tissu conjonctif lâche, l'espace épidural. La dure-mère est toujours séparée de l'arachnoïde par un espace étroit, quasi virtuel, l'espace sous-dural. Ces espaces peuvent être le siège de processus inflammatoires ou infectieux.

L'arachnoïde, constituée de tissu conjonctif dépourvu de vaisseaux sanguins, comporte deux composantes : une couche en contact avec la dure-mère et un espace sous-arachnoïdien baigné de liquide cérébrospinal et cloisonné par un système de trabécules. L'enchevêtrement des trabécules évoque une toile d'araignée, d'où l'appellation « arachnoïde ».

La pie-mère, constituée de tissu conjonctif lâche, est fine et richement vascularisée. Entre la pie-mère et les éléments du tissu nerveux se trouvent les prolongements des cellules névrogliques (formant une lame astrocytaire, figure 7.9), de sorte que la pie-mère n'est en contact ni avec les neurones ni avec les fibres nerveuses.

Figure 7.19

**Anatomie du système nerveux autonome.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

# Système nerveux périphérique

Le système nerveux périphérique (SNP) est composé de récepteurs sensoriels, de nerfs répartis dans tout le corps et de ganglions nerveux (figure 7.1). Les nerfs transmettent les informations sensorielles et sensitives depuis la périphérie vers le SNC et assurent la réponse motrice vers les organes effecteurs, tels que les muscles squelettiques, le muscle cardiaque, les muscles lisses et les glandes. Douze paires de nerfs crâniens émergent de l'encéphale et desservent principalement les structures de la tête et du cou. Trente et une paires de nerfs rachidiens (ou nerfs spinaux) émergent de la moelle épinière (ou moelle spinale). Chaque nerf rachidien fournit l'innervation sensitive d'un territoire cutané spécifique (le dermatome) et l'innervation motrice d'une masse musculaire adjacente. Les ganglions nerveux sont des regroupements de corps cellulaires de neurones dont les axones sont associés à des nerfs. Le SNP comporte des ganglions rachidiens (sensitifs) et des ganglions du système nerveux autonome.

## Développement du système nerveux périphérique

### Ganglions rachidiens

Au moment de la formation de la gouttière neurale, les cellules des crêtes neurales vont s'isoler de chaque bord de la gouttière et s'enfoncer dans le mésenchyme sous-jacent. Latéralement au tube neural, ces cellules vont former des ganglions sur le trajet des racines dorsales des nerfs rachidiens (figure 7.5).

À l'origine, les cellules des crêtes neurales forment des cordons cellulaires longitudinaux. Ces cordons vont subir une segmentation dans le sens occipito-caudal (figure 7.20). Chaque fragment ainsi formé donne naissance à un ganglion rachidien. Les ganglions rachidiens sont constitués d'amas de neurones pseudo-unipolaires dérivés des crêtes neurales et de cellules gliales.

### Ganglions du système nerveux autonome

Les cellules des crêtes neurales troncales, lombaires et sacrées participent à la mise en place des éléments du système nerveux sympathique et du système nerveux parasympathique.

#### Ganglions sympathiques

Des cellules des crêtes neurales migrent autour de la moelle épinière, dans la partie dorso-latérale de l'aorte (figure 7.5). Elles forment une chaîne de ganglions sympathiques paravertébraux reliés par des fibres nerveuses (chaîne ganglionnaire sympathique latéro-vertébrale). D'autres cellules des crêtes neurales migrent ventralement par rapport à l'aorte pour former les ganglions pré-aortiques (figure 7.5). Un autre groupe de cellules migre pour former des ganglions terminaux associés au cœur et au tube digestif.

Les axones des neurones sympathiques centraux de la corne intermédio-latérale de la moelle épinière thoracique et lombaire se dirigent vers les ganglions de la chaîne sympathique latéro-vertébrale en cheminant par la racine ventrale du nerf rachidien. Ces axones constituent les fibres préganglionnaires et font synapse avec les neurones des ganglions sympathiques (figures 7.18 et 7.19). La croissance des axones s'effectue grâce aux cônes de croissance. Les fibres postganglionnaires vont gagner ensuite les organes effecteurs.

#### Ganglions parasympathiques

Des cellules des crêtes neurales migrent plus profondément pour former des ganglions du système nerveux parasympathique dans la paroi des viscères (paroi des intestins par exemple) (figure 7.5).

Les axones des neurones parasympathiques centraux émergent du tronc cérébral et de la corne intermédio-latérale de la moelle épinière sacrée. Ces axones constituent les fibres préganglionnaires qui s'étendent du SNC jusqu'aux structures qu'ils innervent. Ils font alors synapse avec les neurones des ganglions parasympathiques qui se trouvent soit près des organes cibles, soit à l'intérieur de la paroi de ces organes (figures 7.18 et 7.19).

### Nerfs crâniens

Il existe douze paires de nerfs crâniens. Hormis les deux premiers nerfs crâniens (nerf olfactif et nerf optique) qui sont des évaginations de l'encéphale, les dix autres paires émergent du tronc cérébral. Les noyaux des nerfs crâniens sont organisés en colonnes dans le tronc cérébral (cf. *supra*).

La segmentation des cordons longitudinaux de cellules des crêtes neurales dans la région céphalique est à l'origine de ganglions sensitifs de nerfs crâniens qui forment des relais sur les voies des nerfs crâniens.

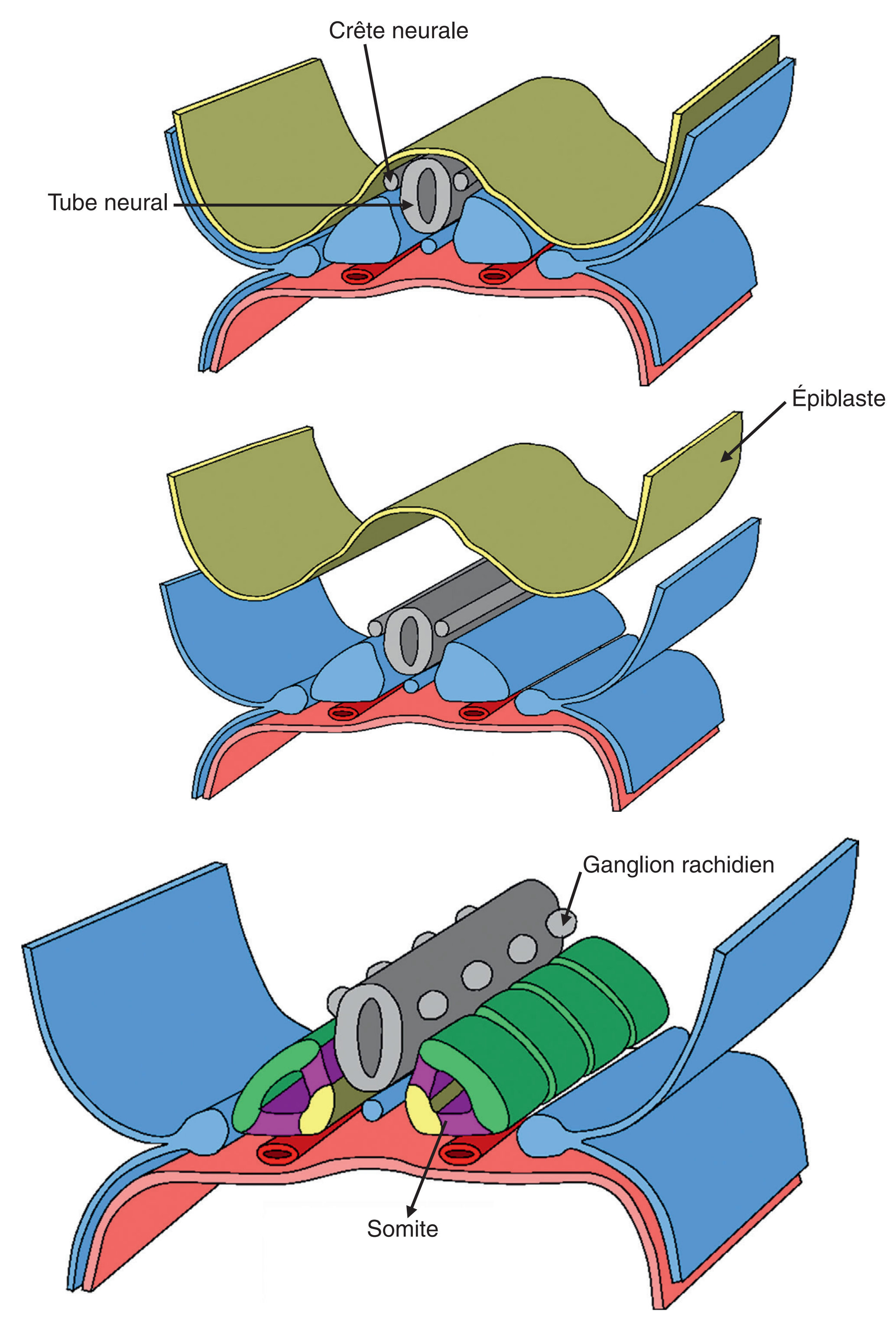



Figure 7.20

**Développement des ganglions rachidiens par segmentation des crêtes neurales.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

## Nerfs rachidiens

De la moelle épinière émergent trente et une paires de nerfs rachidiens (ou nerfs spinaux). Ces nerfs quittent le canal osseux vertébral en passant par les orifices, dénommés trous de conjugaison, situés entre chaque vertèbre. Chaque nerf présente deux racines :

- l'une, postérieure, sensitive, sur le trajet de laquelle se situe le ganglion rachidien ;
- l'autre, antérieure, motrice, qui est dépourvue de ganglion.

Les nerfs rachidiens sont donc mixtes, moteurs et sensitifs.

Dans la racine antérieure se trouvent principalement les axones émanant des corps cellulaires des motoneurones de la corne antérieure de la moelle épinière. La croissance des axones s'effectue grâce aux cônes de croissance (figure 7.8). Ces prolongements forment des fibres myélinisées d'épaisseur variable. Dans cette même racine cheminent également des fibres nerveuses du système autonome émanant des neurones centraux de la corne intermédio-latérale.

Dans la racine postérieure se trouvent des fibres nerveuses d'épaisseur variable correspondant aux dendrites en rapport avec les récepteurs cutanés (tact, pression) et les récepteurs de la sensibilité thermo-algésique.

## Myélinisation des fibres nerveuses

La myélinisation correspond à la mise en place de la gaine de myéline autour des axones. Dans le SNP, ce sont les cellules de Schwann, issues des crêtes neurales, qui forment la gaine de myéline autour des axones. Les cellules de Schwann s'incurvent dans un premier temps pour recevoir l'axone puis s'enroulent autour de lui. Les enroulements sont d'abord détendus, puis le cytoplasme est graduellement expulsé d'entre les couches de membrane (figure 7.21). Les feuillets de la membrane plasmique s'accolent, donnant à la gaine de myéline son ultrastructure caractéristique avec un aspect lamellaire et une alternance de bandes claires lipidiques et de lignes denses protéiques.

# Histologie du système nerveux périphérique

## Ganglions rachidiens

Le ganglion rachidien (ou ganglion spinal) est un petit renflement situé sur la racine postérieure (racine dorsale) du nerf rachidien, contenant un amas de neurones pseudo-unipolaires. Il est entouré d'une capsule conjonctive. Les corps cellulaires des neurones pseudo-unipolaires volumineux et sphériques comportent un gros noyau clair, nucléolé. Les neurones sont entourés de petites cellules disposées en ceinture : les cellules satellites (cellules gliales) (figure 7.22). Entre les neurones cheminent des faisceaux de fibres nerveuses myélinisées entre lesquelles se trouve du tissu conjonctif lâche très fin, l'endonèvre (figure 7.22).

## Ganglions du système nerveux autonome

### Ganglion sympathique

Le ganglion sympathique est un regroupement de neurones multipolaires associés à des cellules satellites. Les corps cellulaires des neurones (plus dispersés que dans le ganglion rachidien) sont entourés de cellules satellites (moins nombreuses que dans le ganglion rachidien) et les axones sont

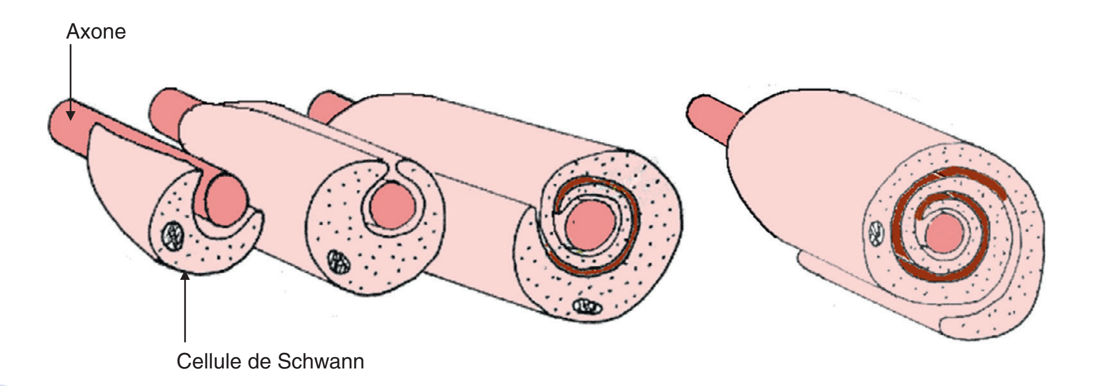



Figure 7.21

**Myélinisation d'une fibre dans le SNP.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

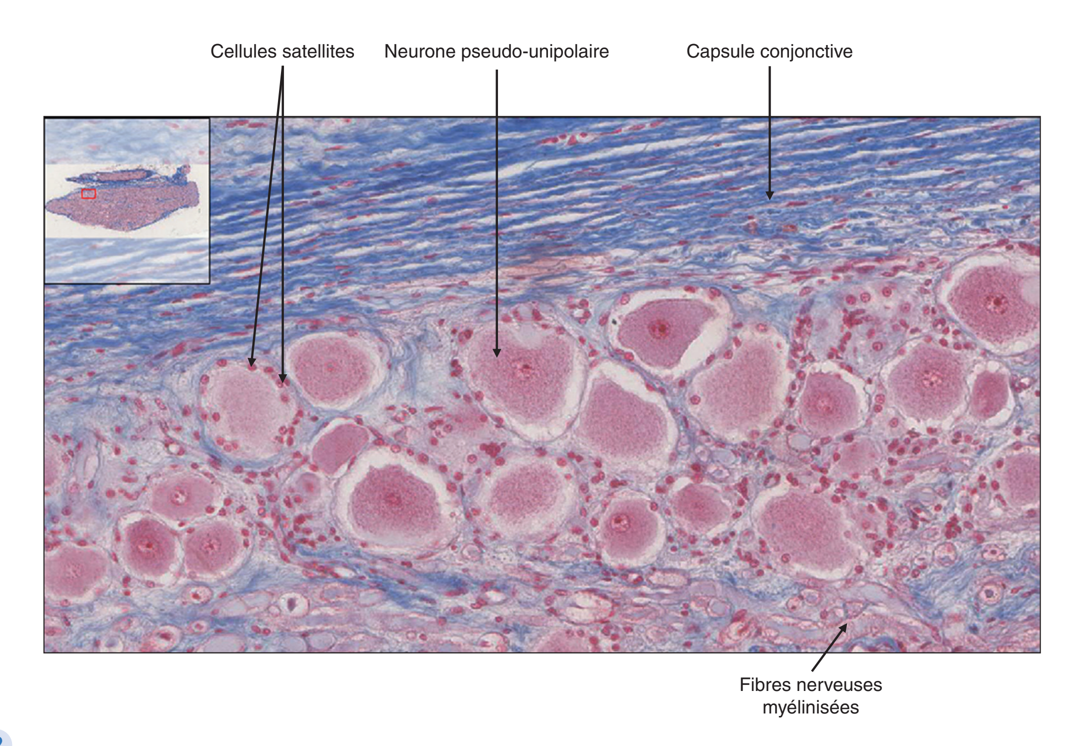



Figure 7.22

**Neurones pseudo-unipolaires du ganglion rachidien (coupe histologique).**
*(Photographie de la coupe histologique par Sophie Brisset.)*

entourés de cellules de Schwann. Ce ganglion, limité par une capsule conjonctive, est situé à proximité du SNC.

### Ganglion parasympathique

Le ganglion parasympathique est également un regroupement de neurones multipolaires associés à des cellules satellites. Ce ganglion est situé très près de l'organe à innerver ou dans la paroi même de l'organe. Par exemple, entre les deux couches de cellules musculaires de la musculeuse de la paroi intestinale se trouvent des amas de cellules ganglionnaires formant le plexus d'Auerbach (figure 7.23) (cf. chapitre 10 « Appareil digestif »).

## Fibres nerveuses

Les fibres nerveuses sont les prolongements émanant des neurones. Il s'agit soit des dendrites transmettant les influx sensitifs soit des axones moteurs. Toutes les fibres nerveuses périphériques sont protégées par des cellules de Schwann qui se succèdent le long des fibres. En fonction de la présence ou non d'une gaine de myéline autour du prolongement, on décrit deux catégories de fibres (figure 7.24) :

- les fibres nerveuses myélinisées sont entourées par une gaine de myéline. Plusieurs cellules de Schwann entourent une seule fibre nerveuse. Le noyau de la cellule de Schwann est situé en périphérie. Sur une coupe longitudinale, on distingue les étranglements de Ranvier correspondant aux régions où la gaine de myéline est interrompue ;
- les fibres nerveuses amyéliniques ne sont pas entourées par une gaine de myéline. Les cellules de Schwann alignées et jointives s'invaginent en gouttière et accueillent plusieurs axones (six à douze). Le noyau de la cellule de Schwann se trouve en position centrale.

## Nerf périphérique

Le nerf est un ensemble de faisceaux de fibres nerveuses et comporte du tissu conjonctif organisé en trois épaisseurs (endonèvre, périnèvre et épinèvre) (figure 7.25) :

- l'endonèvre est un tissu conjonctif lâche qui entoure les fibres nerveuses à l'intérieur du faisceau de fibres et contient des capillaires ;
- le périnèvre est une gaine conjonctive qui entoure chaque faisceau de fibres ;
- l'épinèvre est une gaine conjonctive très résistante qui entoure l'ensemble des faisceaux du nerf ; il contient de nombreux vaisseaux sanguins (*vasa vasorum*).

## Terminaisons nerveuses

Les terminaisons nerveuses sont de deux types : les terminaisons afférentes et les terminaisons efférentes.

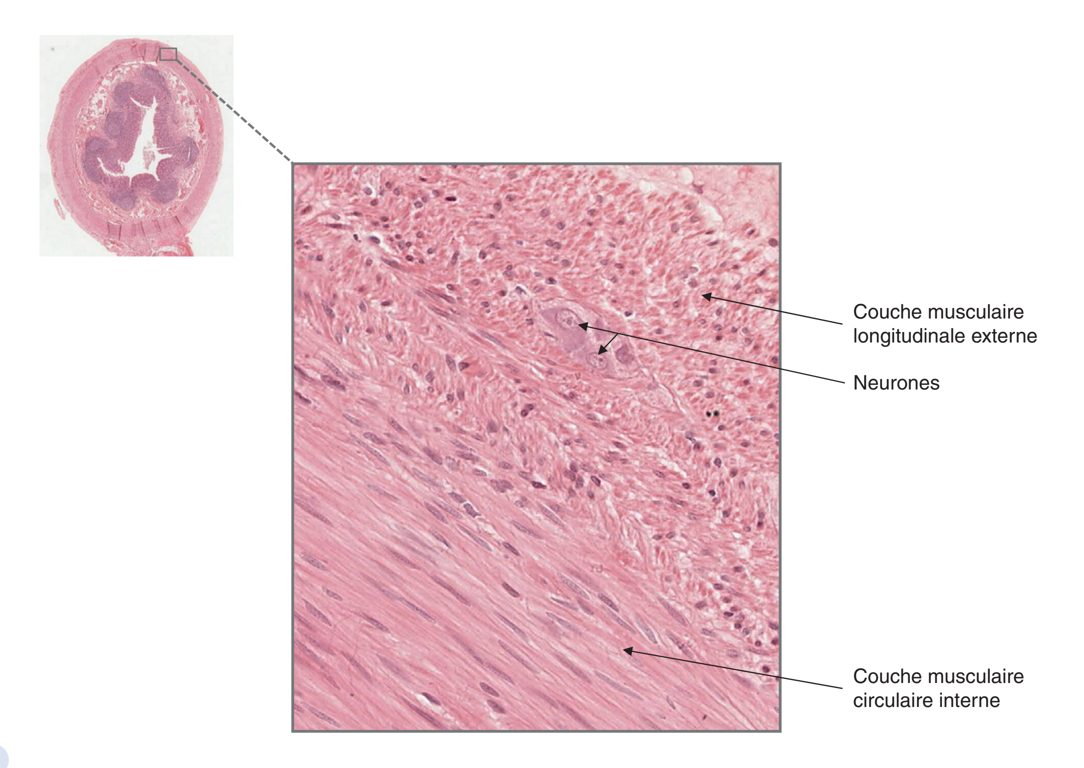



**Figure 7.23**

**Coupe transversale de l'intestin montrant, entre les deux couches de tissu musculaire lisse de la musculeuse, un amas ganglionnaire du plexus nerveux d'Auerbach (ou plexus myentérique d'Auerbach).**
*(Photographie de la coupe histologique par Sophie Brisset.)*

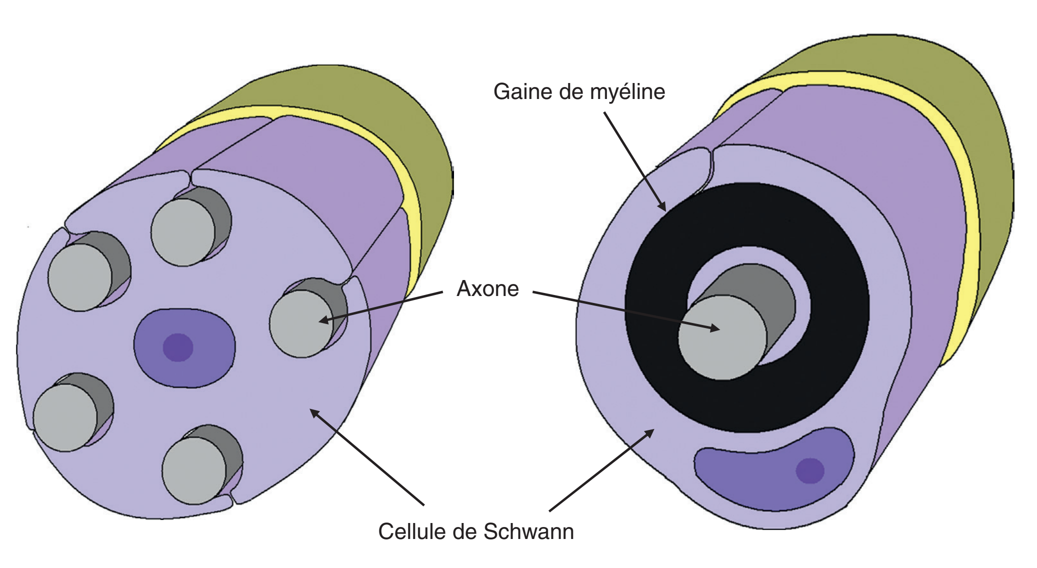



**Figure 7.24**

**Fibres nerveuses du SNP.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

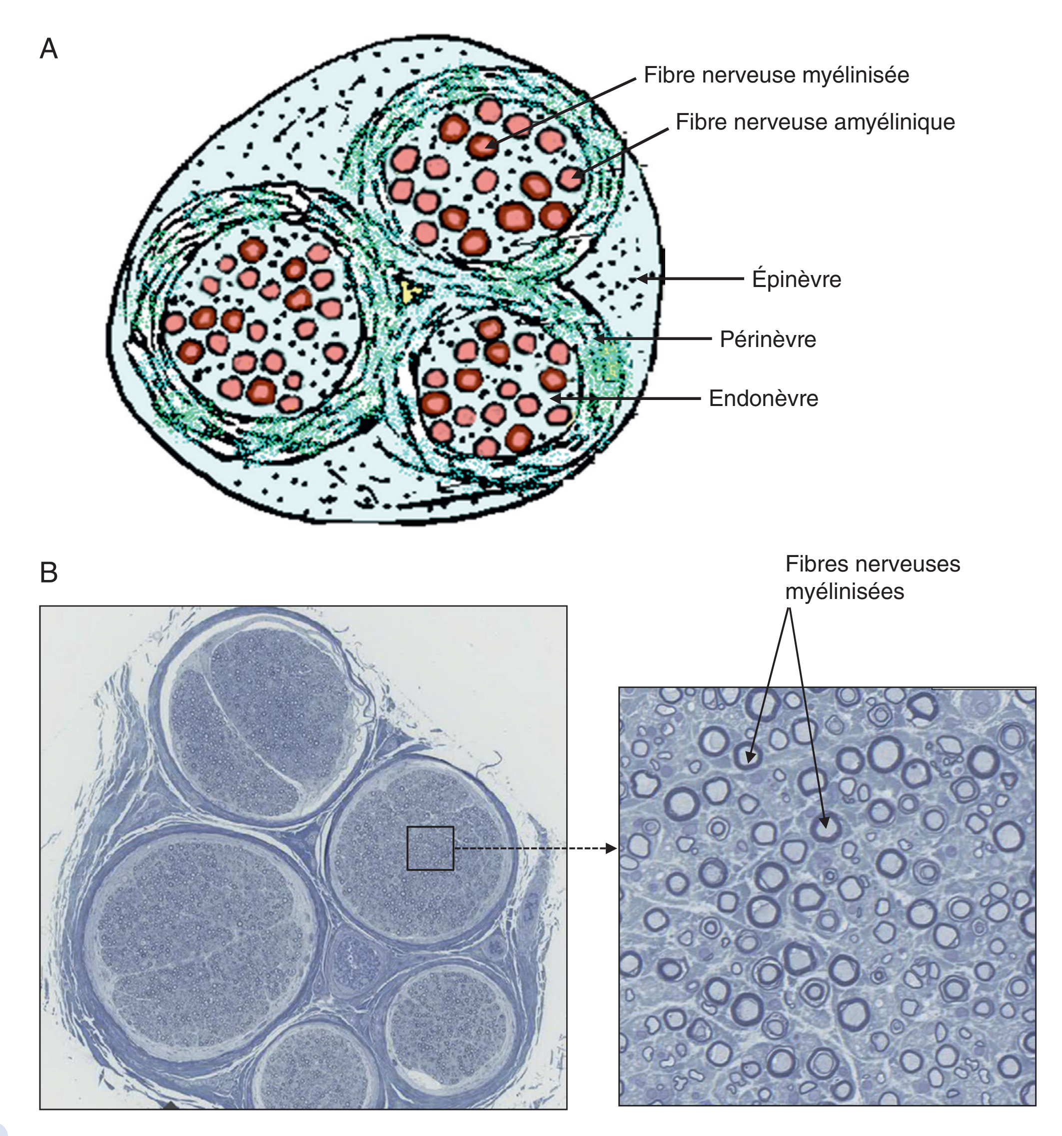



Figure 7.25

**Coupe transversale d'un nerf périphérique.**

**A.** Schéma montrant la structure d'un nerf périphérique. **B.** Coupe semi-fine d'un nerf (colorée au bleu de toluidine) avec détail d'un faisceau de fibres nerveuses. Cette préparation permet de visualiser la gaine de myéline autour des fibres nerveuses sous la forme d'une couronne bleu foncé plus ou moins épaisse.

*(Illustration par Damien Schoëvaërt et photographie de la coupe histologique par Sophie Brisset.)*

## Terminaisons nerveuses afférentes

Les terminaisons nerveuses afférentes sont des récepteurs sensoriels transformant un stimulus de l'environnement extérieur ou intérieur en un influx nerveux acheminé par les fibres nerveuses afférentes vers le SNC. Il peut s'agir de terminaisons dendritiques libres (rarement observées sur les coupes histologiques ordinaires) ou de récepteurs encapsulés. Ces derniers sont pour la plupart des mécanorécepteurs.

Par exemple, les mécanorécepteurs cutanés produisent des influx nerveux lorsqu'ils sont déformés par des facteurs mécaniques tels que le toucher, la pression, les vibrations ou l'étirement. Les corpuscules de Meissner sont de petits récepteurs du toucher, ovoïdes, situés dans les papilles du derme, sous l'épiderme (cf. chapitre 6 « Peau et annexes cutanées » Figure 6.9). Les corpuscules de Pacini sont disséminés dans les profondeurs du derme et réagissent à une pression intense et à la vibration ; ce sont les plus grands récepteurs corpusculaires (certains d'entre eux mesurent 2 mm de longueur) (cf. chapitre 6 « Peau et annexes cutanées » Figure 6.9).

### Terminaisons nerveuses efférentes

Les terminaisons nerveuses efférentes sont les terminaisons motrices qui transmettent les influx nerveux aux effecteurs musculaires et glandulaires en libérant des neurotransmetteurs.

Les terminaisons des fibres motrices somatiques qui innervent les muscles squelettiques forment des synapses particulières avec leurs cellules musculaires effectrices : les synapses neuromusculaires. Quand l'axone atteint la fibre musculaire, il se ramifie en boutons terminaux. La zone de contact entre la terminaison axonale et la membrane de la cellule musculaire striée squelettique s'appelle la plaque motrice (cf. *supra* et chapitre 9 « Appareil locomoteur », Figure 9.25).

# Face, œil, oreille, appareil olfactif

La face se constitue à partir de cinq bourgeons faciaux. Au cours des 5[e] et 6[e] semaines du développement embryonnaire, les cellules des crêtes neurales migrent à la face inférieure du cerveau. Cette migration des cellules des crêtes neurales va être associée à une importante division cellulaire. La division importante des cellules des crêtes neurales et leur migration à la face inférieure du cerveau primitif vont être à l'origine du développement du bourgeonnement des ébauches de la face et des arcs branchiaux (figure 7.26).

## Développement de la face

### Bourgeons faciaux

Cinq bourgeons faciaux vont se développer au niveau de la face et délimiter la cavité de la bouche primitive, ou stomodaeum. La bouche va se développer entre l'extrémité du système nerveux central et l'ébauche cardiaque, devant le futur pharynx. Les bourgeons faciaux correspondent au bourgeon frontal, aux bourgeons mandibulaires, aux bourgeons maxillaires, aux bourgeons nasaux internes (ou médiaux) et aux bourgeons nasaux externes (ou latéraux) (figure 7.26).

Les bourgeons faciaux vont se développer et vont fusionner pour former la face (figure 7.27). Cette fusion nécessite que les bourgeons faciaux se développent suffisamment pour entrer en contact, que l'ectoblaste de recouvrement des bourgeons faciaux soit compétent pour le processus de mort cellulaire assurant le collage des tissus, et que les propriétés physico-chimiques du liquide amniotique permettent le contact des tissus (tensioactivité, température). La fusion des cinq bourgeons faciaux va délimiter la cavité de la bouche primitive.

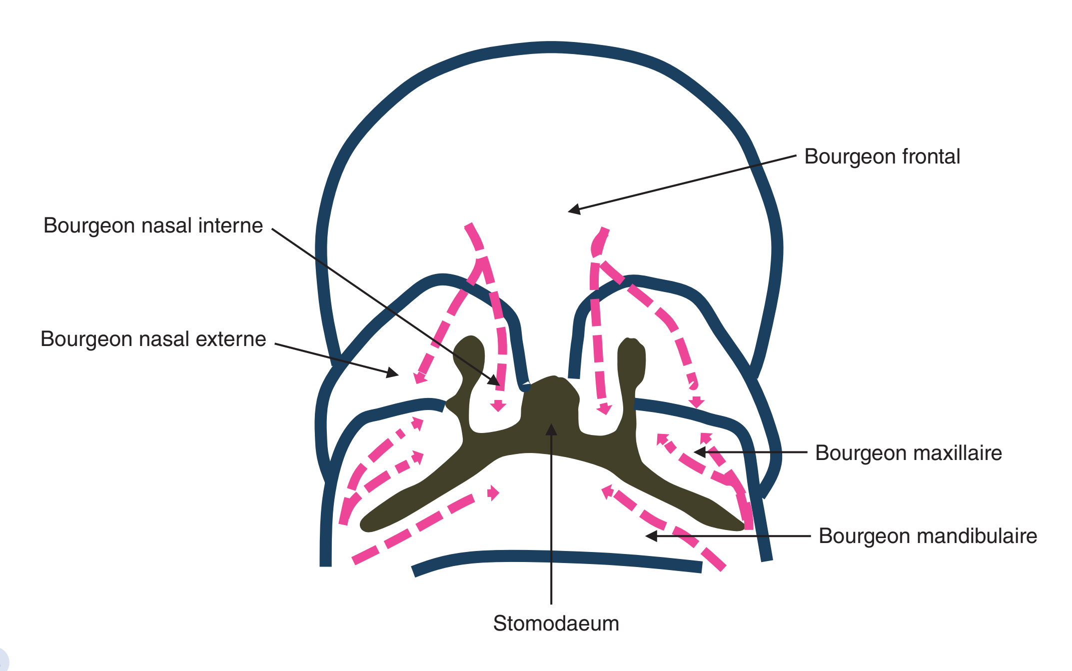



Figure 7.26

**Bourgeons faciaux et migration des cellules des crêtes neurales au niveau de la face.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

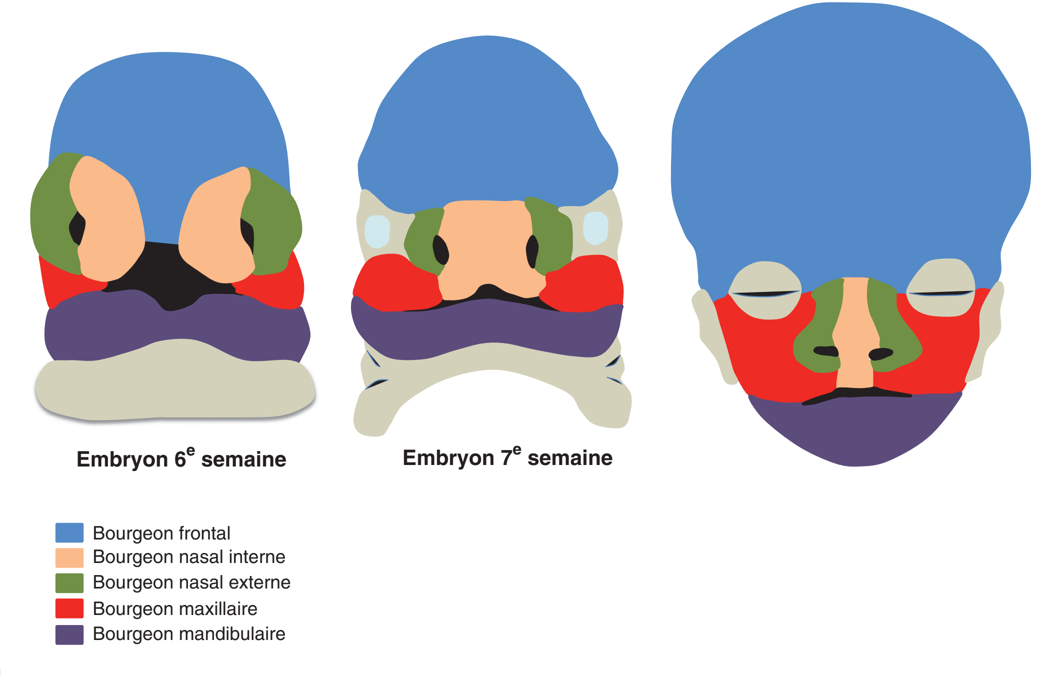



Figure 7.27

**Développement de la face à partir des bourgeons faciaux.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

## Bourgeon frontal

Le bourgeon frontal est impair et médian. C'est une proéminence qui se développe au-dessus du stomodaeum. Le bourgeon frontal résulte du développement du prosencéphale. Les placodes olfactives se développement sur les faces latérales du bourgeon frontal. Il est à l'origine de la formation du front et du massif médian (figure 7.27).

## Bourgeons mandibulaires

Les bourgeons mandibulaires sont pairs et symétriques. Ils correspondent à l'extrémité antérieure des premiers arcs branchiaux. Ils fusionnent sur la ligne médiane pour former le plancher du stomodaeum. Les bourgeons mandibulaires sont à l'origine de la formation du menton, de la lèvre inférieure et de la partie inférieure des joues (figure 7.27).

## Bourgeons maxillaires

Les bourgeons maxillaires sont pairs et symétriques. Ils sont situés entre les bourgeons nasaux et les bourgeons mandibulaires. Ils dérivent des processus maxillaires des premiers arcs branchiaux. Ils constituent les limites latérales du stomodaeum. Ils sont à l'origine de la formation de la lèvre supérieure et d'une partie de la joue (figure 7.27).

## Bourgeons nasaux internes

Les bourgeons nasaux internes (ou médiaux) fusionnent l'un avec l'autre et avec les bourgeons maxillaires. Ils sont à l'origine de la formation de la partie moyenne du nez, du philtrum, de la partie moyenne du maxillaire supérieur avec la gencive et les dents correspondantes, et le palais primaire (figure 7.27).

## Bourgeons nasaux externes

Les bourgeons nasaux externes (ou latéraux) fusionnent avec les bourgeons maxillaires. Ils sont à l'origine de la formation du massif latéral de la face, des ailes du nez, des parties latérales de la lèvre supérieure, de la plus grande partie du maxillaire supérieur, et du palais secondaire (figure 7.27).

# Sillon lacrymal

Entre les bourgeons maxillaires et les bourgeons nasaux externes se forme le sillon lacrymal faisant communiquer l'orbite avec les fosses nasales. Le canal lacrymal va s'ouvrir dans la paroi latérale des cavités nasales.

**Anomalies du développement**

## Malformations de la face

Les fentes faciales sont des anomalies fréquentes du développement de la face :

- la fente labiale est une anomalie du développement de la lèvre supérieure. Sa fréquence est d'un pour 900 nouveau-nés. Il s'agit d'un défaut de fusion entre le bourgeon maxillaire et le bourgeon nasal interne ;
- la fente palatine est une anomalie du développement du palais mou ou osseux. Sa fréquence est d'un pour 2 500 nouveau-nés. Il s'agit d'un défaut de fusion des processus palatins latéraux et septum nasal.

Le proboscis nasal est une anomalie du développement unilatéral des bourgeons nasal interne et nasal externe et de l'ethmoïde. Le phénotype associe une agénésie de l'ethmoïde, du philtrum et une narine ayant la forme d'une trompe.

# Embryologie de l'œil

L'œil est un organe pair. Il comporte différentes structures impliquées dans la vision (cornée, cristallin, rétine, nerf optique) (figure 7.28). Le développement de l'œil débute au 22e jour du développement embryonnaire au niveau du cerveau antérieur. Les structures de l'œil dérivent des feuillets ectoblastique et mésoblastique.

## Vésicules optiques

Les fossettes optiques se développent à la 3e semaine du développement embryonnaire. Les fossettes optiques correspondent à deux dépressions qui se forment à la partie antérieure de la gouttière neurale. Lors de la fermeture du neuropore antérieur, les fossettes optiques vont se développer sous la forme de deux diverticules latéraux qui forment les vésicules optiques (figure 7.29). La croissance des vésicules optiques se fait essentiellement par la partie distale. La partie proximale liée au diencéphale reste rétrécie, formant le pédicule optique (figure 7.29).

Une dépression se forme dans la partie distale de la vésicule optique, créant la cupule optique à deux feuillets. En regard de la cupule optique, l'ectoblaste s'épaissit et forme la placode optique ou placode cristallinienne (figure 7.29).

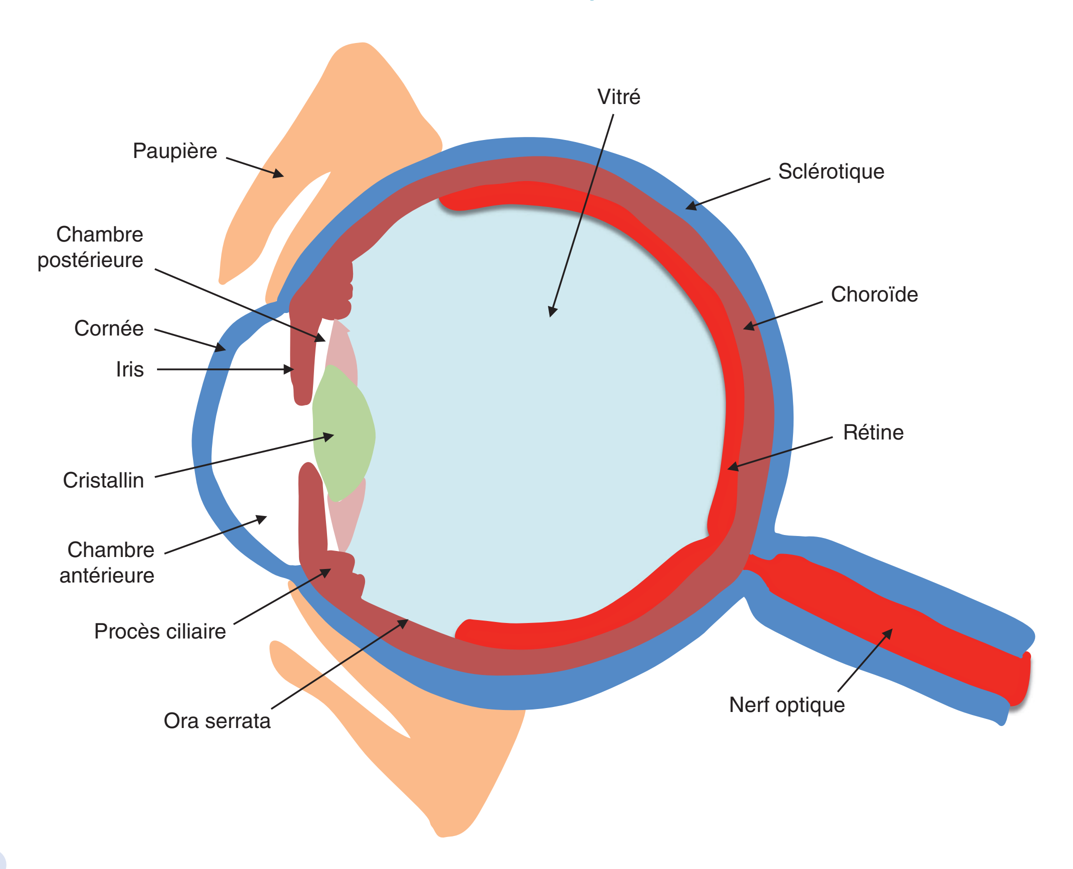



Figure 7.28

**Structures de l'œil.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

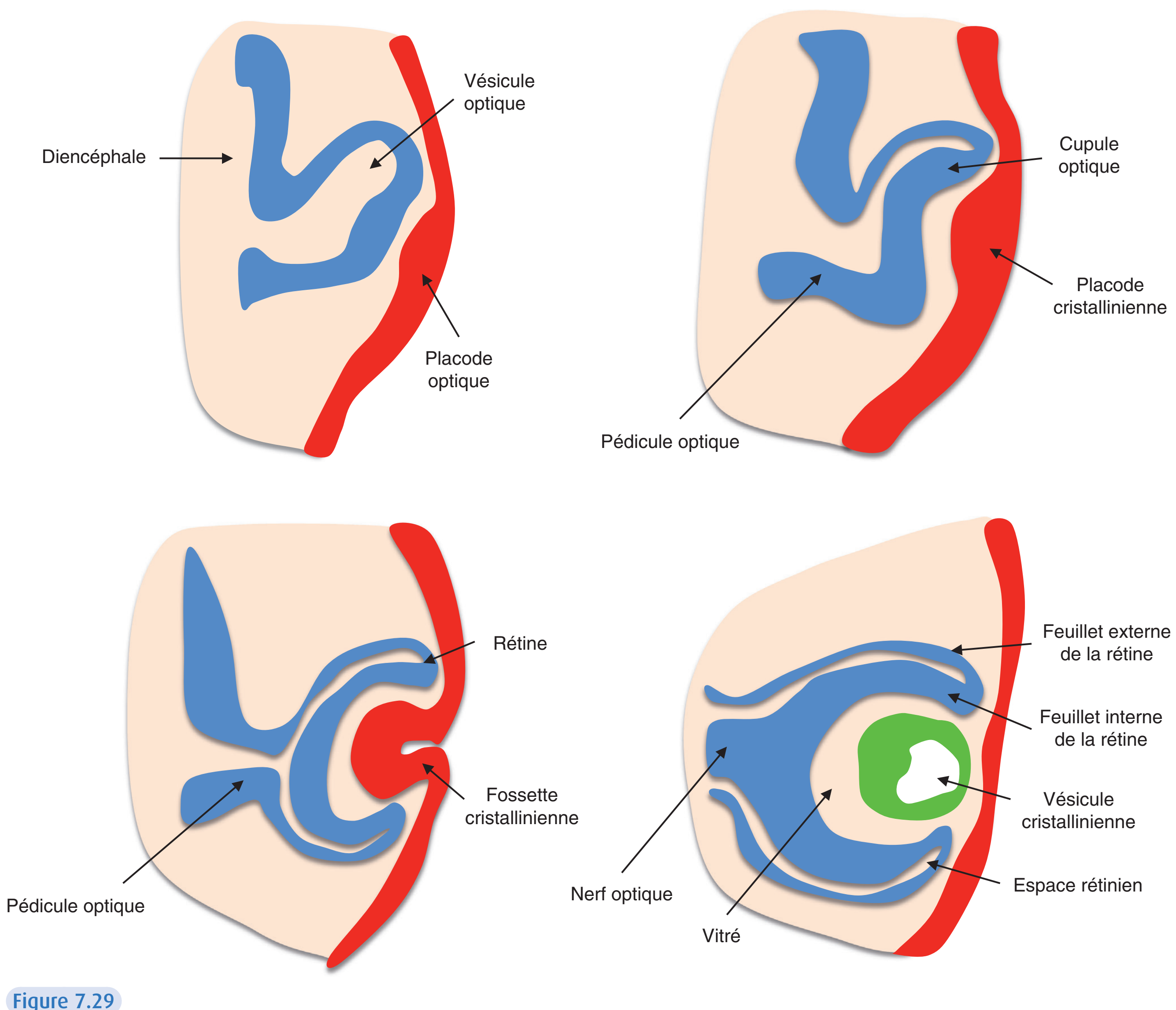



Figure 7.29

**Développement de la rétine et du cristallin.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

La dépression formant la cupule optique se prolonge au niveau du pédicule optique pour former la fente colobomique. Du tissu mésenchymateux et des vaisseaux sanguins sont présents dans la fente colobomique. À la 5e semaine du développement embryonnaire, la fente colobomique commence à se refermer au niveau de sa partie moyenne. À la 7e semaine du développement, la fente colobomique est complètement refermée en incluant l'artère hyaloïde et une substance gélatineuse à l'origine du futur vitré. Le pédicule optique contient en son centre l'artère hyaloïde qui donnera l'artère centrale de la rétine. Le pédicule optique sera à l'origine du nerf optique.

## Rétine

La cupule optique est à l'origine de la formation de la rétine (figure 7.29). La rétine est composée de deux feuillets, un feuillet concave externe pigmenté et un feuillet convexe interne neurosensoriel. Entre les feuillets interne et externe de la rétine se forme un espace virtuel qui correspond à l'espace rétinien. Cet espace rétinien persiste toute la vie et c'est à son niveau que se produisent les décollements de la rétine.

Le feuillet externe se charge de pigments mélaniques et forme un épithélium pigmenté. Le feuillet interne est rapidement divisé en deux zones, une zone épaisse proximale

correspondant à la rétine optique et une zone mince distale correspondant à la rétine aveugle. Ces deux zones sont séparées par l'ora serata.

## Nerf optique

Les fibres nerveuses de la rétine se développent en direction du cerveau en passant par le pédicule optique, le transformant en nerf optique (figure 7.29). Avant d'atteindre le cerveau, les nerfs optiques forment une structure en « X » correspondant au chiasma optique. La moitié des fibres de chaque nerf optique se dirigent dans la partie cérébrale homolatérale et l'autre moitié des fibres nerveuses dans la partie cérébrale controlatérale.

## Cristallin

La placode optique est un épaississement de l'ectoblaste en regard de la cupule optique (figure 7.29). La placode optique est à l'origine de la placode cristallinienne qui va s'invaginer pour donner la fossette cristallinienne puis la vésicule cristallinienne (figure 7.29). À la 5e semaine du développement embryonnaire, la vésicule cristallinienne est entourée de mésenchyme vascularisé. Les cellules de la partie antérieure de la vésicule cristallinienne forment un épithélium cubique. Les cellules de la partie postérieure s'allongent et forment les fibres cristalliniennes imbriquées en « bulbe d'oignon ». Ces cellules perdent leurs noyaux et forment une structure très dure et transparente. De nouvelles fibres cristalliniennes continueront à se former à partir de la zone équatoriale, refoulant les fibres primaires vers le centre : ainsi se constitue un noyau embryonnaire, puis fœtal, puis adulte. La croissance du cristallin se fait jusqu'à l'âge de 20 ans. Le cristallin a un rôle dans la formation de l'image et dans l'accommodation.

## Corps vitré

Lors de l'invagination de la cupule optique et de la formation de la fente colobomique, l'espace entre le feuillet interne de la rétine et le cristallin est comblé par une substance gélatineuse transparente traversée par l'artère hyaloïde et forme le corps vitré (figure 7.29). Au cours du développement, l'artère hyaloïde disparaît au niveau du corps vitré et son vestige forme le canal de Cloquet entre le cristallin et l'origine du nerf optique.

## Choroïde, sclérotique, cornée

Ce sont les enveloppes de l'œil, comparables à celles du cerveau (figure 7.28). Peu après la formation de la vésicule optique, une couche dense de mésenchyme entoure le cerveau, le pédicule optique et l'ensemble formé par la cupule optique et le cristallin. Cette couche cellulaire, équivalente de la dure-mère, forme en avant de l'iris la cornée transparente et, ailleurs, la sclérotique qui reste opaque. Entre la cornée et l'iris se constitue un espace équivalent à l'espace sous-arachnoïdien, la chambre aqueuse de l'œil. Entre l'iris et le cristallin, un développement important de la choroïde est à l'origine de la formation des procès ciliaires.

## Chambre aqueuse et iris

La chambre antérieure de l'œil est une cavité formée dans le mésenchyme entre la cornée et le cristallin. Elle est limitée par une fine condensation mésenchymateuse en avant du cristallin qui forme la membrane pupillaire. L'extrémité de la cupule optique croît le long de cette membrane pour former l'iris. L'iris a une forme de disque perforé en son centre par la pupille. Vers la 20e semaine du développement fœtal, la partie centrale de la membrane pupillaire se rompt, créant la pupille, et une extension de la chambre aqueuse, entre iris et cristallin, formant la chambre postérieure de l'œil.

## Structures annexes de l'œil

Les structures annexes de l'œil correspondent aux paupières et aux glandes lacrymales.

### Paupières

Les paupières se développent à la 6e semaine du développement embryonnaire par la formation de replis ectoblastiques de part et d'autre de la cornée. Les ébauches des paupières supérieure et inférieure se développent l'une vers l'autre. Une fusion des paupières est réalisée à la 10e semaine du développement fœtal. Lors de cette fusion des paupières, le sac conjonctival se forme en arrière des paupières et en avant de la cornée. La séparation des paupières supérieure et inférieure se fera entre 24 et 26 semaines du développement fœtal. Au niveau des paupières se développent des glandes sébacées (glandes de Meibomius, ou glandes tarsales), les cils et, dans le mésenchyme, les muscles des paupières.

### Glandes lacrymales

Les glandes lacrymales se forment à la partie supéro-externe des sacs conjonctivaux par un bourgeonnement de l'ectoblaste. Ce sont des glandes qui sécrètent les larmes. Le liquide lacrymal est excrété dans le sac conjonctival et permet la lubrification de la cornée. Le canal lacrymo-nasal se forme par la fusion des bourgeons maxillaires et nasaux.

## Orbites

Les orbites se développent sous l'effet de la croissance du globe oculaire. Le globe oculaire mesure 17 mm dans son diamètre antéro-postérieur à la naissance. Le globe oculaire atteint sa taille définitive (24 mm) à 15 ans.

**Anomalies du développement**

### Malformations oculaires

- L'anophtalmie est une absence de formation de l'œil. Elle est liée à un arrêt précoce de développement de la vésicule optique.
- La cyclopie résulte de la fusion des deux ébauches oculaires sur la ligne médiane. Elle est liée à une anomalie précoce du développement du tube neural dans sa portion antérieure (holoprosencéphalie). Elle peut s'observer dans la trisomie du chromosome 13.
- Le colobome est un défaut de fermeture de la fente colobomique et intéresse habituellement l'iris.
- La microphtalmie correspond à une diminution de la taille des orbites (– 2 DS). Elle peut être isolée, uni- ou bilatérale.
- Le glaucome congénital (buphtalmie) est dû à une anomalie de l'angle iridocornéen où se fait normalement la résorption de l'humeur aqueuse.
- La cataracte est un trouble de la transparence du cristallin. Elle peut s'observer à la fois dans des affections génétiques, héréditaires, mais également dans certaines embryo-fœtopathies, comme la rubéole ou la toxoplasmose, qui peuvent aussi entraîner une microphtalmie et des lésions rétiniennes.
- La cryptophtalmie est l'absence de formation des paupières. Elle entraîne une cécité définitive, car le globe est adhérent à la peau (absence de cornée).

# Histologie de l'œil

Pour atteindre la rétine visuelle, un faisceau de rayons lumineux doit traverser les milieux transparents de l'œil (successivement : cornée, humeur aqueuse, cristallin et corps vitré). L'ajustement de la formation de l'image sur la rétine est réalisé par le jeu du diaphragme irien (dont l'ouverture dépend du flux lumineux) et du cristallin (dont la courbure dépend de la distance de l'objet : accommodation). L'ensemble du globe oculaire est limité par la sclérotique.

## Sclérotique

La sclérotique est une coque de tissu conjonctif fibreux, dense, opaque et vascularisé, ouverte en avant au niveau de la cornée, avec laquelle elle se continue, et prolongée en arrière par la dure-mère du nerf optique (figure 7.30).

## Choroïde

La choroïde est une mince couche de tissu conjonctif lâche contenant de nombreux vaisseaux sanguins et des nerfs ainsi que des mélanocytes qui lui donnent sa couleur caractéristique (figure 7.30). La choroïde double la face interne de la sclérotique.

De la superficie vers la profondeur, on distingue trois couches cellulaires :

- la couche des vaisseaux, comportant des artères et veines ;
- la couche choriocapillaire, caractérisée par la présence d'un important réseau capillaire ;
- la membrane de Bruch, qui est une mince couche de fibres de collagène et de fibres élastiques recouverte d'un côté par la membrane basale des capillaires de la couche choriocapillaire et de l'autre par la membrane basale de l'épithélium pigmentaire de la rétine.

En regard de la zone marginale, entre l'iris et le cristallin, la choroïde est très développée et forme de nombreux replis richement vascularisés soulevant la rétine aveugle, les procès ciliaires.

## Rétine

### Structure de la rétine

La rétine visuelle est composée de deux feuillets, un feuillet externe pigmenté et un feuillet interne neurosensoriel.

Le feuillet externe de la rétine est formé d'un épithélium simple, fait de cellules pavimenteuses, hexagonales, synthétisant de la mélanine. Le noyau est situé au pôle basal de la

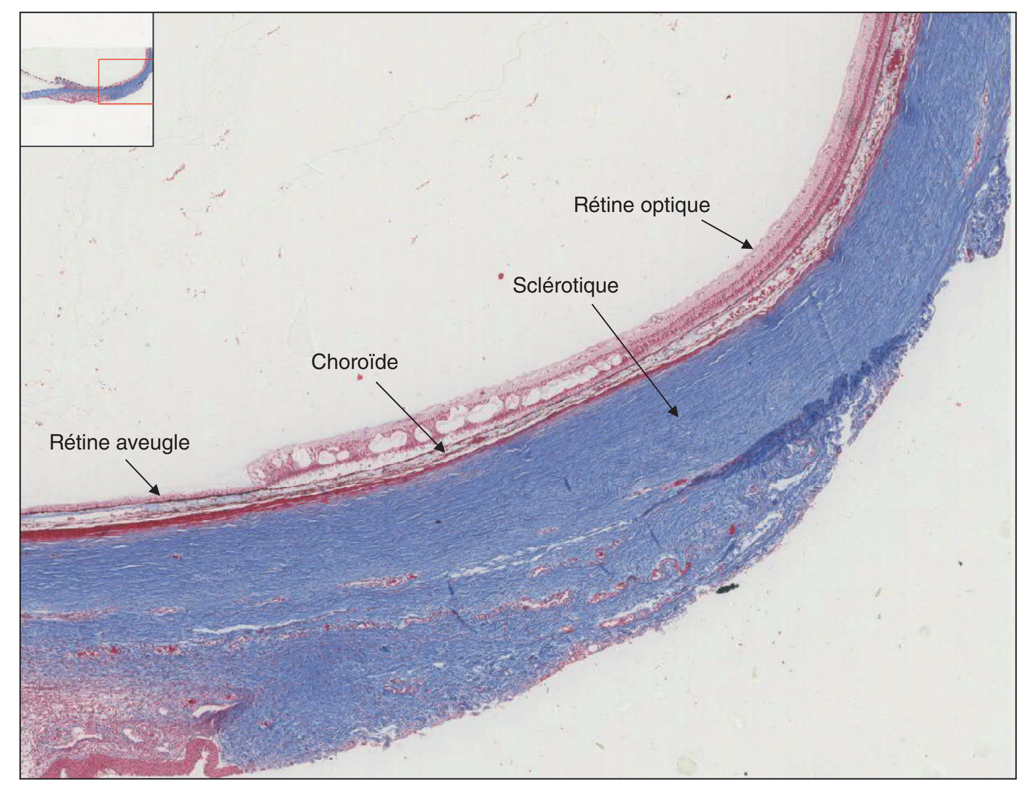



Figure 7.30

**Coupe tissulaire au niveau de la sclérotique, de la choroïde et de la rétine.**
*(Coupe histologique par Gérard Tachdjian.)*

cellule et les grains pigmentés au pôle apical de la cellule. La face apicale des cellules présente des expansions qui enveloppent le segment externe des photorécepteurs. La face basale repose sur la membrane de Bruch qui réunit la choroïde à la rétine. La mélanogenèse est réalisée dans les cellules tout au long de la vie.

Le feuillet interne de la rétine comporte les structures réceptrices de la lumière. Ce feuillet est composé de couches cellulaires successives adossées à l'épithélium pigmentaire.

La rétine est formée de dix couches cellulaires distinctes (figure 7.31) :

- la couche externe, l'épithélium pigmentaire, étroitement accolée à la choroïde pigmentée ;
- la couche des cônes et des bâtonnets ;
- la membrane limitante externe, qui est un complexe de jonction entre les prolongements des cônes et des bâtonnets et l'extrémité apicale des cellules de soutien de Müller ;
- la couche granuleuse externe, qui comporte les corps cellulaires des cônes et des bâtonnets ;
- la couche plexiforme externe, qui est la zone de synapses entre les prolongements internes des cellules des cônes et des bâtonnets avec les cellules bipolaires ;
- la couche granuleuse interne, qui contient les corps cellulaires des cellules bipolaires, des cellules amacrines, des cellules horizontales et des cellules gliales de Müller ;
- la couche plexiforme interne, faite de synapses ;
- la couche des cellules ganglionnaires, qui renferme les corps cellulaires des neurones multipolaires et des cellules de la névroglie ;
- la couche des fibres du nerf optique ;
- la membrane limitante interne.

Au niveau de la papille optique, la couche des fibres nerveuses se continue par le nerf optique.

## Circuits neuronaux

D'un point de vue schématique, il existe plusieurs circuits neuronaux au sein de la rétine neurosensorielle. Le circuit principal conduit le message du photorécepteur à la cellule bipolaire, puis à la cellule ganglionnaire et enfin au nerf optique. Les autres cellules nerveuses sont des interneurones qui ont un rôle régulateur de ce circuit. Les interneurones correspondent aux cellules horizontales et aux cellules amacrines (figure 7.31). Les cellules horizontales agissent au

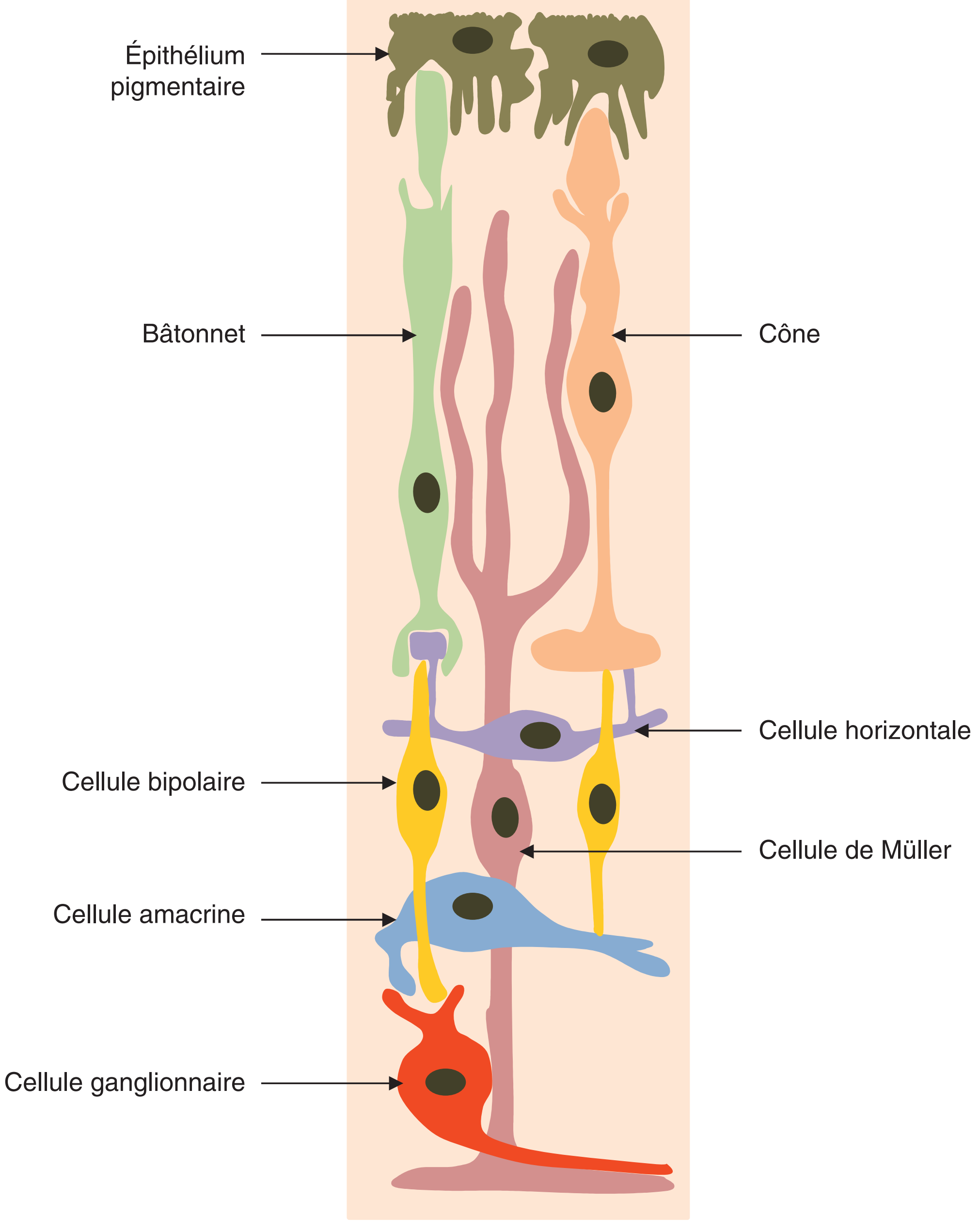



Figure 7.31

**Cellules de la rétine.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

niveau de la synapse entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires. Les cellules amacrines agissent au niveau de la synapse entre les cellules bipolaires et les cellules ganglionnaires. Les cellules interplexiformes régulent les interactions entre les deux synapses précédentes. En fait, ce système est beaucoup plus complexe. En effet, l'analyse des neurotransmetteurs synthétisés par les cellules nerveuses de la rétine a mis en évidence la grande diversité des cellules horizontales et amacrines et les études neurophysiologiques ont montré la diversité de fonctionnement des cellules bipolaires et ganglionnaires. La rétine n'est pas seulement un lieu de réception d'un signal extérieur, mais elle constitue un véritable système nerveux assurant le prétraitement du signal lumineux.

## Photorécepteurs

Les photorécepteurs correspondent aux cônes et aux bâtonnets (figure 7.32).

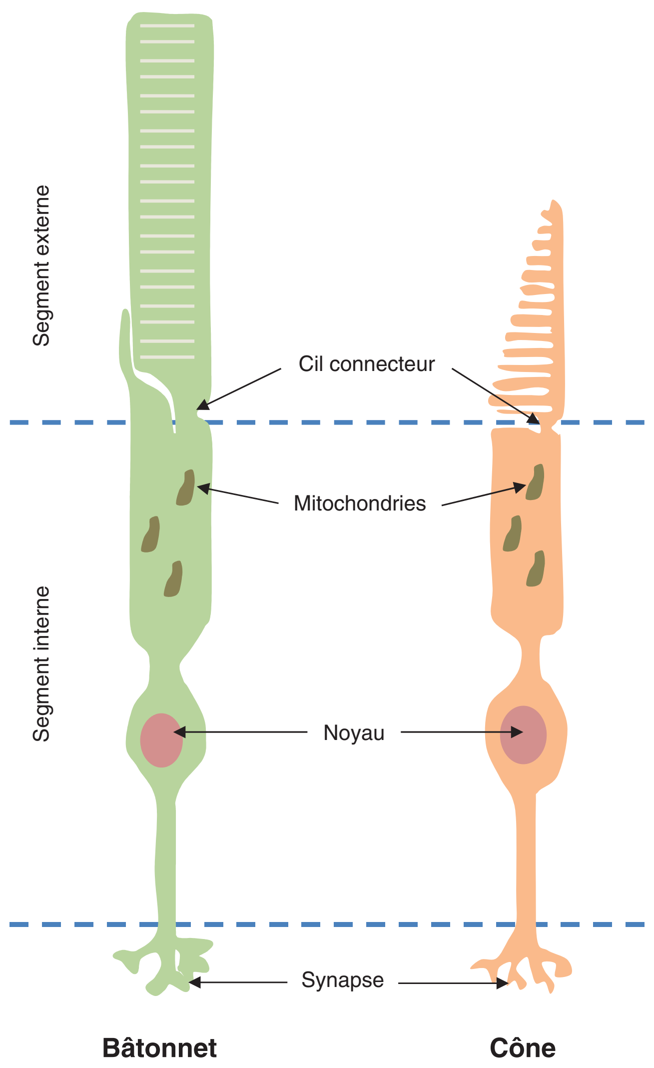



Figure 7.32

**Structure des bâtonnets et des cônes.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

Les cônes et les bâtonnets ont une morphologie analogue avec, de la périphérie vers le centre du globe oculaire :

- le segment externe, très allongé et cylindrique pour les bâtonnets, plus court et conique pour les cônes, fait de disques membranaires aplatis empilés, supports des pigments visuels (rhodopsine pour les bâtonnets, iodopsine pour les cônes) ;
- le cil connecteur, reliant le segment externe au segment interne sous-jacent ;
- le segment interne, contenant le corpuscule basal d'où naît le cil connecteur, un centriole, de nombreuses mitochondries et un volumineux appareil de Golgi ;
- le corps cellulaire avec, en son centre, le noyau ;
- l'expansion interne, fine et plus ou moins longue, se terminant par un renflement présynaptique qui s'articule avec les dendrites des cellules bipolaires.

La nutrition des couches périphériques de la rétine (épithélium pigmentaire et photorécepteurs) est assurée par l'intermédiaire des capillaires de la choroïde. La nutrition des autres couches est assurée par des capillaires rétiniens issus des branches de l'artère centrale de la rétine qui circulent dans l'épaisseur de la rétine.

### Réception du signal lumineux

La rétine est sensible aux longueurs d'onde entre 400 nm et 700 nm. La réception du signal lumineux est assurée par les photorécepteurs qui vont le transformer en un signal nerveux. L'information visuelle est ensuite transmise au cerveau par le nerf optique. Les molécules qui assurent la transduction de la lumière en signal nerveux sont les pigments des photorécepteurs. La rhodopsine est la protéine transmembranaire responsable de la transduction du signal lumineux dans les bâtonnets. Elle est composée d'une chaîne polypeptidique, l'opsine, et de rétinal. Les cônes possèdent des pigments sensibles à des longueurs d'onde différentes 445 nm (bleu), 555 nm (vert) et 595 nm (rouge) permettant ainsi la vision des couleurs. Chaque cône n'exprime qu'un seul des trois pigments. Quand un photon arrive au niveau des photorécepteurs, il interagit avec le pigment. Il s'ensuit une série de transformations chimiques conduisant à une activation de l'opsine. Cette dernière déclenche un mécanisme de phototransduction.

## Cornée

La cornée forme un disque de 1 cm de diamètre et de 1 mm d'épaisseur. La cornée est une lame de tissu conjonctif dense, transparente et avasculaire, revêtue sur chacune de ses faces par un épithélium (figure 7.33). La cornée ne contient pas de vaisseaux sanguins. La nutrition de la cornée est assurée par imbibition à partir de l'humeur aqueuse. La face antérieure de la cornée est recouverte d'un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé qui repose sur une membrane basale très épaisse, la membrane de Bowman. Sa surface apicale, tapissée de microplis, retient un film aqueux de larmes humidifiant en permanence la cornée. Le stroma est formé de fibrocytes et de fibres de collagène. La face postérieure de la cornée est recouverte d'un épithélium pavimenteux simple qui repose sur une membrane basale épaissie, la membrane de Descemet.

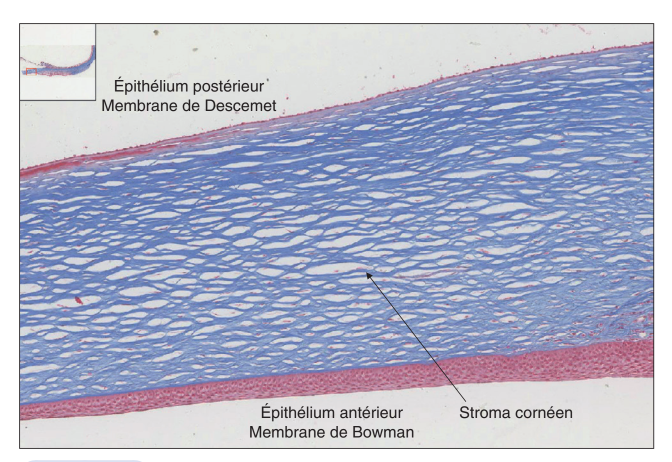



Figure 7.33
**Coupe tissulaire de la cornée.**
*(Coupe histologique par Gérard Tachdjian.)*

Plusieurs facteurs rendent compte de la transparence de la cornée :

- la régularité et la finesse de l'épithélium antérieur, non kératinisé ;
- l'absence de vaisseaux sanguins et lymphatiques ;
- l'organisation du stroma cornéen et, en particulier, de ses fibres de collagène. Les fibres de collagène sont en effet groupées en lamelles empilées parallèlement. À l'intérieur d'une lamelle, les fibres de collagène sont toutes parallèles entre elles et s'étendent sur toute la longueur de la cornée. Elles sont disposées très régulièrement, à égale distance l'une de l'autre et forment un réseau hexagonal.

L'innervation sensitive de la cornée (par le nerf trijumeau, V) est très riche au niveau du stroma. L'épithélium antérieur est pourvu de très nombreuses terminaisons nerveuses libres, d'où la sensibilité extrême de la cornée (réflexe cornéen).

Le renouvellement des cellules épithéliales de la cornée est très rapide dans l'épithélium antérieur de la cornée. Son renouvellement total (par mitoses des cellules des couches basales) se fait en 7 jours. Ainsi, la réparation d'abrasions superficielles de la cornée limitées à l'épithélium est très rapide.

# Cristallin

Le cristallin constitue une lentille biconvexe de 1 cm de diamètre, transparente qui joue un rôle dans l'accommodation. En fonction de l'accommodation, l'épaisseur au centre du cristallin varie de 3,7 à 4,5 mm en fonction de la contraction des muscles ciliaires. Le cristallin est entouré d'une capsule fibreuse appelée cristalloïde. Sous la cristalloïde se trouve l'épithélium cubique simple du cristallin. Les cellules donnent naissance aux fibres cristalliniennes, longs éléments cytoplasmiques riches en microtubules.

# Corps ciliaires

Les corps ciliaires sont en continuité avec la base de l'iris et forme de nombreux replis, les procès ciliaires, qui font saillie dans la chambre postérieure (figure 7.34). Ce sont des franges formées d'un axe conjonctif riche en vaisseaux et revêtu d'un épithélium cubique. Les cellules cubiques sont riches en vacuoles de sécrétion. Les procès ciliaires sécrètent l'humeur aqueuse dans la chambre antérieure qui est ensuite résorbée au niveau de l'angle iridocornéen par le canal de Schlemm qui se jette dans les veines choroïdiennes.

# Corps vitré

Le corps vitré est une masse gélatineuse située entre le cristallin et la rétine. Le corps vitré est un milieu liquide transparent, composé majoritairement d'eau, d'acide hyaluronique et des fibres de collagène.

# Iris

L'iris a une forme de disque perforé en son centre par la pupille. Sa face postérieure est revêtue par un épithélium bistratifié poursuivant l'épithélium des procès ciliaires. Le stroma irien, situé en avant de l'épithélium, est formé de tissu conjonctif qui prolonge le stroma du corps ciliaire et dans lequel se trouvent deux muscles lisses responsables des variations réflexes ou synergiques du diamètre de la pupille : le dilatateur de la pupille (innervation sympathique) et le constricteur de la pupille (innervation parasympathique). L'iris contient de nombreuses cellules pigmentaires. C'est l'importance des mélanocytes dans le stroma conjonctif de l'iris, et en particulier sur sa surface

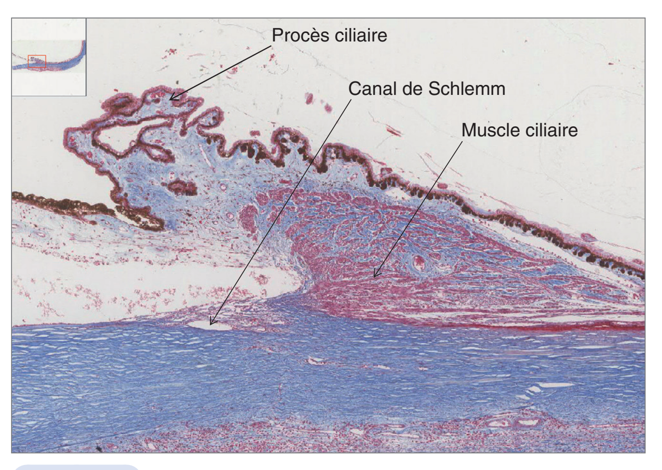



Figure 7.34
**Procès ciliaire.**
*(Coupe histologique par Gérard Tachdjian.)*

antérieure, qui est responsable des différences de couleur des yeux. Lorsqu'il existe de nombreux mélanocytes, l'iris apparaît brun noir. En absence de mélanocytes, l'iris est bleu du fait de la coloration de la rétine pigmentaire qui se voit par transparence.

## Paupières

Les paupières sont des replis cutanés qui peuvent recouvrir la face antérieure de l'œil. Les paupières comportent une peau mince recouvrant le muscle orbiculaire de l'œil. L'axe de la paupière est ainsi occupé par des fibres musculaires striées à disposition circulaire du muscle orbiculaire de l'œil. Les glandes de Meibomius (ou glandes tarsales) sont de très longues glandes sébacées dont la sécrétion lipidique contribue à former un film protecteur à la surface du globe oculaire. Au niveau du bord libre des paupières s'implantent les cils avec l'abouchement des conduits excréteurs de petites glandes ciliaires sudoripares (glandes de Moll) et sébacées (glandes de Zeiss).

La conjonctive est une muqueuse reliant la paupière et le globe oculaire. La conjonctive est une muqueuse possédant un épithélium prismatique stratifié avec des cellules muqueuses caliciformes. Elle recouvre la partie antérieure de la sclérotique et se réfléchit à la face postérieure des paupières.

## Glandes lacrymales

Les glandes lacrymales sont des glandes exocrines tubulo-acineuses de type séreux, qui sécrètent les larmes. Les larmes sont sécrétées de façon continue pour maintenir humide la surface de la cornée et de la conjonctive.

# Embryologie de l'oreille

Les trois parties de l'oreille, oreille interne, oreille moyenne et oreille externe, se développent séparément. Au cours de leur développement, les trois parties de l'oreille vont constituer une unité anatomique ayant une double fonction, ouïe et équilibration (figure 7.35). Les trois feuillets embryonnaires sont impliqués dans le développement de l'oreille. Ainsi, l'ectoblaste participera à la formation de l'oreille interne et de l'oreille externe, l'entoblaste à la formation de l'oreille moyenne, et le mésoblaste à la formation des trois structures de l'oreille.

## Oreille interne

C'est la première partie de l'oreille à apparaître et elle a pour origine la placode auditive. À la 3e semaine du développement, la placode auditive se forme en regard

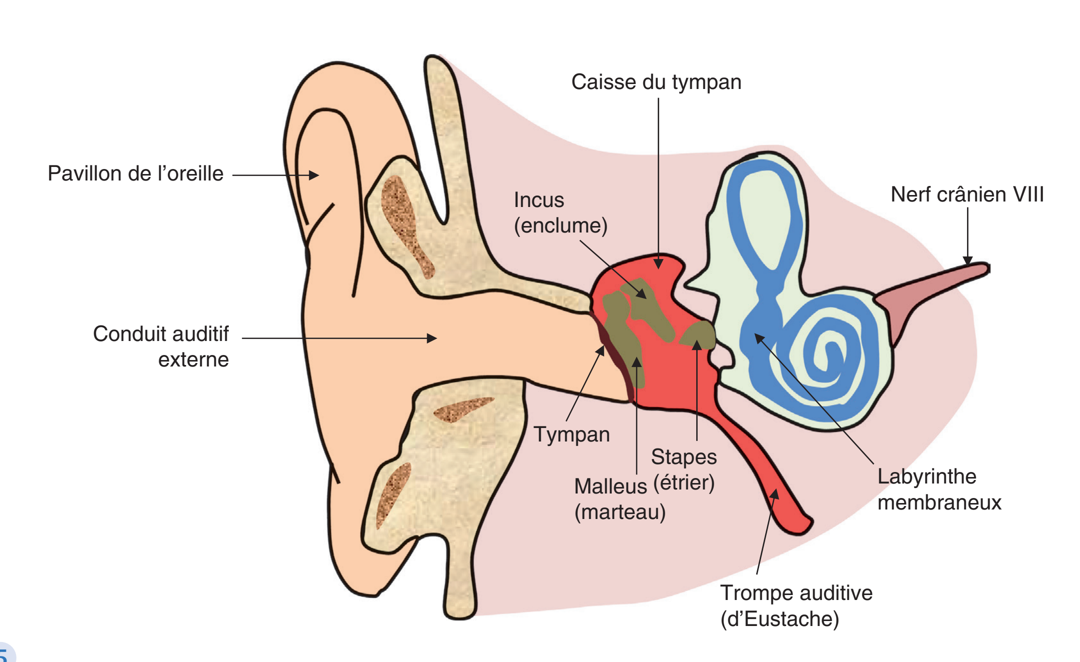



Figure 7.35

**Structures de l'oreille.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

du rhombencéphale. La placode auditive va s'invaginer pour former la vésicule auditive. La vésicule auditive est à l'origine de la formation de l'oreille interne. Les cellules ganglionnaires stato-acoustiques se forment à la face inféro-interne de la vésicule auditive. La vésicule auditive formera le labyrinthe membraneux et les ganglions du nerf crânien VIII.

## Labyrinthe membraneux

Le labyrinthe membraneux dérive de la vésicule auditive qui se divise en deux régions, l'utricule et le saccule. Le sac et le canal endolymphatique se forment à partir d'un diverticule apparu au 30e jour à la partie moyenne du labyrinthe membraneux (figure 7.36).

L'utricule se forme au niveau de la partie dorsale du labyrinthe membraneux. Trois prolongements au niveau de l'utricule vont donner les trois canaux semi-circulaires. Ces canaux semi-circulaires sont impliqués dans la fonction d'équilibration.

Le saccule se forme au niveau de la partie ventrale du labyrinthe membraneux. Le saccule va donner la cochlée qui va s'allonger et s'enrouler pour former un canal spiral sur deux tours et demi. La cochlée est impliquée dans la fonction d'audition.

## Ganglions stato-acoustiques

Les ganglions stato-acoustiques permettent le transfert des influx de l'oreille interne au système nerveux central. Le ganglion de Scarpa est accolé à l'utricule et est au contact des cellules sensorielles de l'équilibration. Il correspond à la racine vestibulaire du nerf crânien VIII. Le ganglion de Corti (ou ganglion spiral) situé au niveau de la cochlée

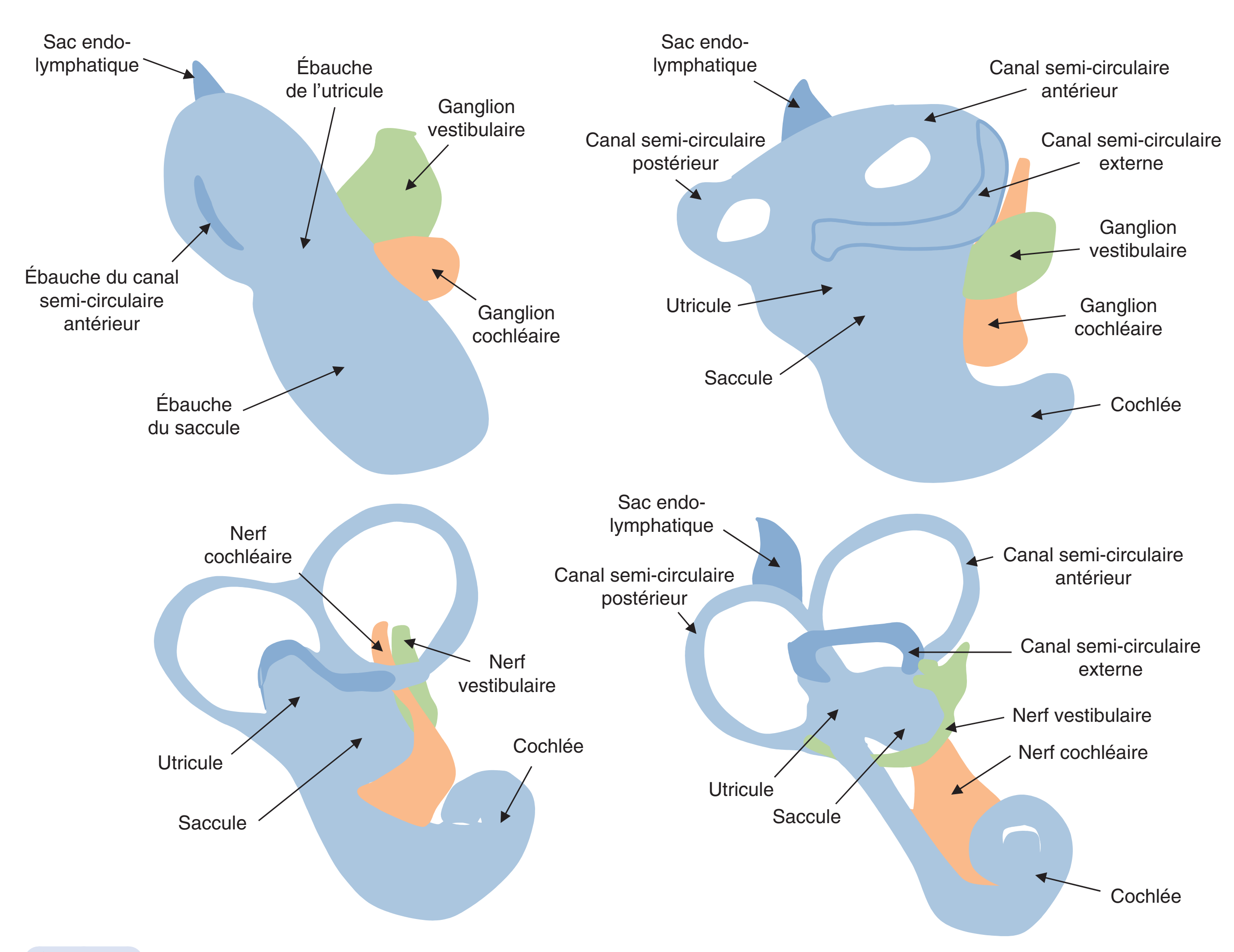



**Figure 7.36**

**Développement du labyrinthe membraneux.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

correspond aux cellules ganglionnaires de l'audition dont les axones forment la racine cochléaire du nerf crânien VIII.

### Capsule otique

La capsule otique se forme par chondrification du mésenchyme autour du labyrinthe membraneux. Du 3e au 5e mois de vie fœtale, une vacuolisation se fait entre le labyrinthe membraneux et la paroi de la capsule otique pour former une cavité appelée espace péri-lymphatique. Dans cet espace péri-lymphatique circule la péri-lymphe. Entre 16 et 23 semaines du développement fœtal, une ossification se fait autour du labyrinthe membraneux formant le labyrinthe osseux.

### Espace péri-lymphatique

Dans l'espace péri-lymphatique, la rampe vestibulaire et la rampe tympanique se développent autour du canal cochléaire.

### Fenêtres du labyrinthe

L'espace péri-lymphatique est en communication avec les osselets de l'oreille moyenne au niveau de régions appelées fenêtre ovale et fenêtre ronde. La fenêtre ovale permet la transmission des vibrations de l'étrier à la rampe vestibulaire. La fenêtre ronde permet la décompression de l'oreille interne par la rampe tympanique.

## Oreille moyenne

L'oreille moyenne se forme à partir de la première poche entobranchiale et des deux premiers arcs branchiaux.

La première poche entobranchiale va former le récessus tubotympanique (figure 7.37). La portion distale du récessus tympanique va se dilater pour former la caisse du tympan. La partie proximale du récessus tympanique reste étroite et forme la trompe auditive (d'Eustache) qui fait communiquer la caisse du tympan et le pharynx.

Les premier et deuxième arcs branchiaux sont à l'origine de la formation de la chaîne ossiculaire (osselets) (figure 7.37). Au niveau de ces arcs branchiaux, trois régions mésenchymateuses vont donner trois massifs cartilagineux qui vont s'ossifier. Le malleus (marteau) et l'incus (enclume) se forment au niveau du premier arc branchial, et le stapes (étrier) au niveau du deuxième arc branchial. Au cours du développement de la caisse du tympan, l'entoblaste va progressivement recouvrir les osselets. Des petits muscles dérivés des premiers et deuxièmes arcs branchiaux mobilisent les osselets. L'oreille moyenne permet ainsi la transmission des sons à l'organe de Corti (ou organe spiral) au niveau de la cochlée.

La membrane du tympan va se former à la jonction entre la partie distale du conduit auditif externe et la caisse du tympan (figure 7.37). Le tympan comporte trois couches cellulaires ayant chacune une origine embryonnaire différente (ectoblaste, mésoblaste, entoblaste).

## Oreille externe

Le conduit auditif externe se forme à partir de la première poche ectobranchiale. La première poche ectobranchiale se développe sous la forme d'un conduit jusqu'à la paroi de la caisse du tympan (figure 7.37).

Le pavillon de l'oreille se forme à partir de six bourgeons mésenchymateux recouverts d'ectoblaste autour du conduit auditif externe. Ces bourgeons vont se développer et fusionner et former le pavillon de l'oreille. Chacun de ces six bourgeons sera à l'origine de la formation de chacune des différentes parties du pavillon de l'oreille, l'hélix, l'anthélix, l'antitragus, le pilier de l'hélix, le tragus et le lobule (figure 7.38).

Les oreilles, initialement situées à la partie supérieure de la région du cou, se localisent en fin de développement sur la partie latérale du crâne à la hauteur des yeux.

**Anomalies du développement**

### Malformations des oreilles

Les anomalies du développement des oreilles peuvent survenir suite à des infections fœtales, à des intoxications médicamenteuses au cours de la grossesse ou à des anomalies génétiques. Ces anomalies peuvent entraîner des surdités. Ces anomalies du développement peuvent toucher la cochlée, les canaux semi-circulaires, les osselets (fixation congénitale de l'étrier), le pavillon de l'oreille (hypoplasie) et le conduit auditif externe (atrésie). Des malpositions de l'oreille peuvent être observées, en particulier dans certains syndromes génétiques. Les anomalies du développement de l'oreille interne sont à l'origine de surdités de perception.

# Histologie de l'oreille

## Oreille interne

### Labyrinthe membraneux

Le labyrinthe membraneux comporte les espaces endolymphatiques avec les structures sensorielles. Au niveau de l'utricule, trois formations dorsales correspondent aux

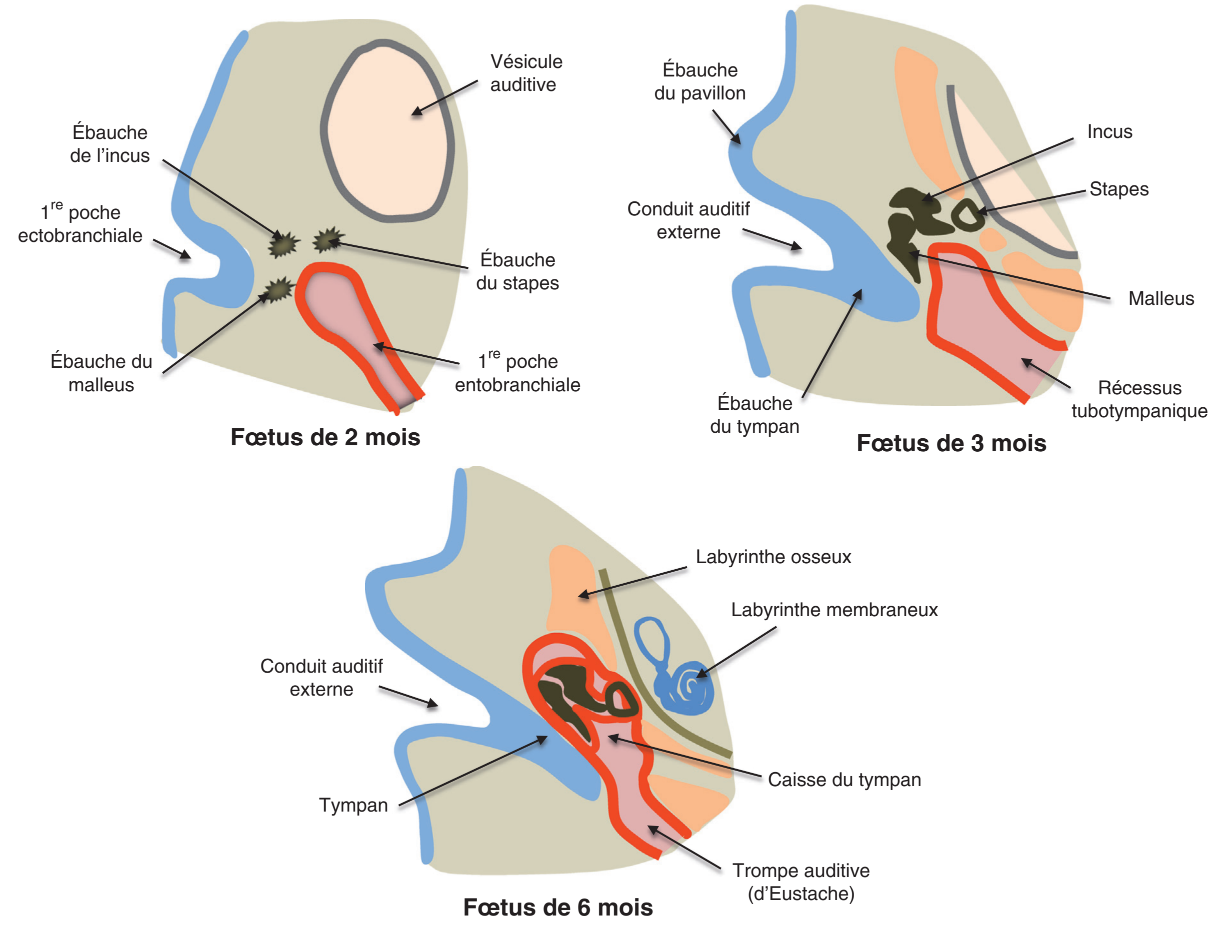



Figure 7.37

**Développement de l'oreille moyenne.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

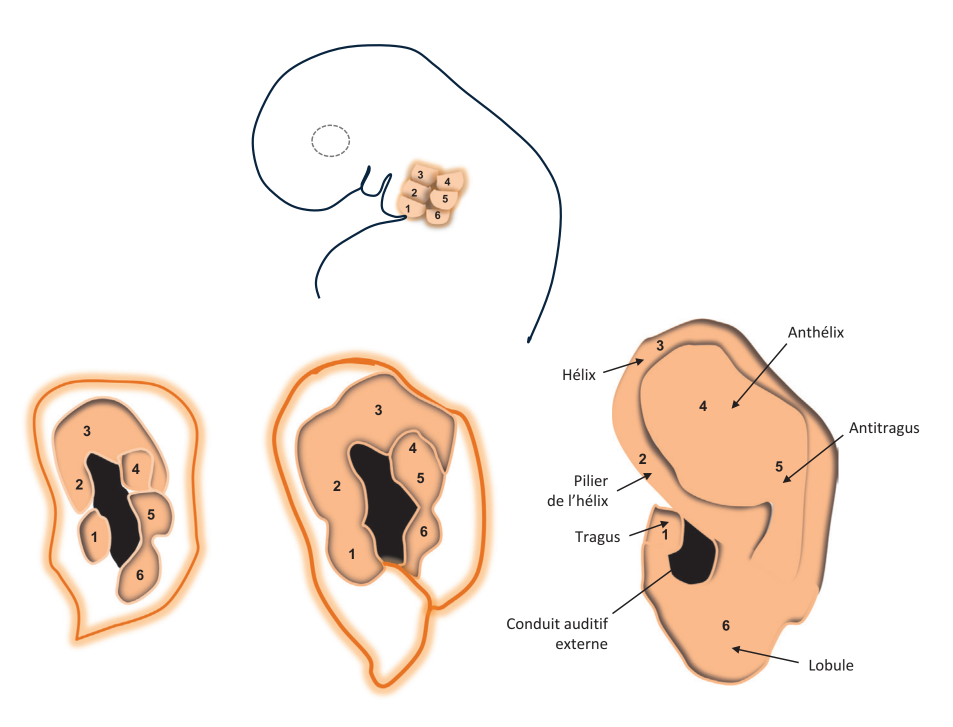



Figure 7.38

**Développement du pavillon de l'oreille.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

canaux semi-circulaires disposés dans les trois plans de l'espace qui contiennent des récepteurs de l'équilibration. Au niveau du saccule, une structure ventrale correspond à la cochlée, formant deux tours et demi de spire, qui contient les récepteurs de l'audition (organe de Corti, ou organe spiral). L'épithélium du labyrinthe membraneux subit en certains endroits des différenciations cellulaires dont les trois principales sont celles qui donneront naissance aux zones réceptrices sensorielles (macules de l'utricule et du saccule, crêtes ampullaires des canaux semi-circulaires, organe de Corti), à la strie vasculaire sécrétant l'endolymphe et au sac endolymphatique le résorbant.

Le labyrinthe osseux entoure le labyrinthe membraneux dont il est séparé par un espace comportant la péri-lymphe.

### Cochlée

La cochlée est l'organe de l'audition. La cochlée est organisée en spirale autour de la columelle. Elle comprend la rampe vestibulaire, le canal cochléaire qui contient l'organe de Corti (ou organe spiral) et la rampe tympanique (figure 7.39).

Le canal cochléaire est séparé de la rampe vestibulaire par la membrane de Reissner. L'organe de Corti contient les cellules sensorielles auditives et leurs cellules de soutien. L'organe de Corti occupe la partie médiane du plancher du canal cochléaire.

La paroi externe du canal cochléaire correspond à un épaississement du périoste, le ligament spiral. Il est recouvert par un épithélium pseudostratifié et un conjonctif richement vascularisé, la strie vasculaire.

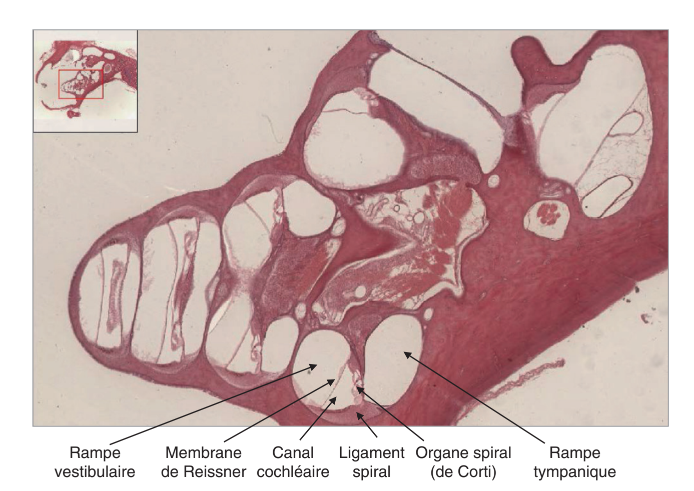



**Figure 7.39**

**Coupe au niveau de la cochlée.**
*(Coupe histologique par Gérard Tachdjian.)*

Dans le canal cochléaire, l'organe de Corti repose sur une membrane basilaire qui va du ligament spiral au limbe spiral. L'organe de Corti est centré par le tunnel de Corti. De part et d'autre de ce tunnel, se disposent les rangées de cellules sensorielles soutenues par les cellules de Deiters (figure 7.40).

La membrana tectoria, ou membrane de Corti, surplombe l'organe de Corti. Les cellules sensorielles auditives reposent sur la membrane basilaire (figure 7.40). Le pôle apical des cellules auditives est relié à la membrana tectoria. Lors de la perception sonore, le tympan vibre, entraînant des oscillations de la membrane transmises par la chaîne des osselets à l'oreille interne. Au niveau de l'organe de Corti, les sons entraînent un déplacement des cellules sensorielles et de leurs stéréocils maintenus par la membrana tectoria fixe. Une transmission synaptique à la base de la cellule sensorielle entraîne un potentiel d'action dans les fibres nerveuses du nerf auditif VIII.

## Oreille moyenne

### Caisse du tympan

La caisse du tympan est tapissée d'une muqueuse avec un épithélium simple cubique ou aplati adhérant au périoste et recouvrant les osselets. La caisse du tympan est en lien avec le tympan, la trompe auditive (d'Eustache) et les fenêtres ronde et ovale.

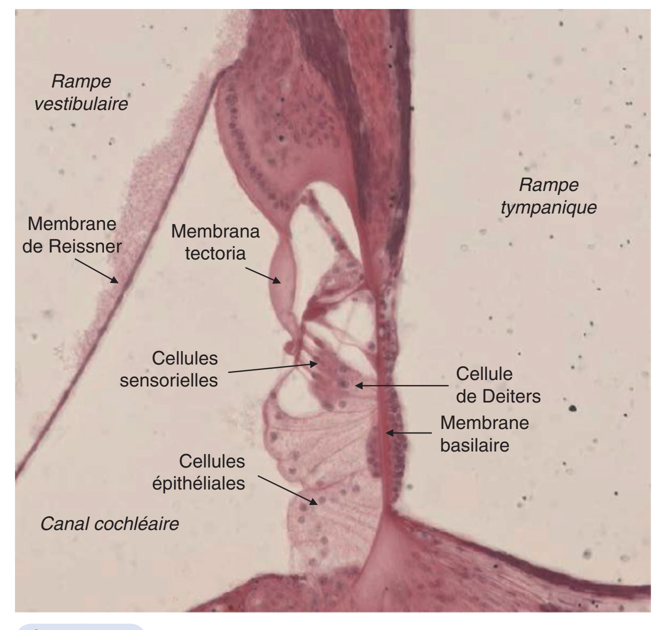



**Figure 7.40**

**Organe spiral (de Corti).**
*(Coupe histologique par Gérard Tachdjian.)*

### Trompe auditive

La trompe auditive (d'Eustache) est un conduit qui relie la caisse du tympan au pharynx.

### Tympan

Le tympan est situé à l'interface entre l'oreille externe et l'oreille moyenne. Le tympan comporte trois couches cellulaires. De dehors en dedans, les couches cellulaires sont une couche cutanée en continuité avec le conduit auditif externe, une couche fibreuse avec des fibres de collagènes et des fibres élastiques, et une couche muqueuse en continuité avec la muqueuse de la caisse du tympan.

## Oreille externe

### Pavillon de l'oreille et conduit auditif externe

L'oreille externe comporte le pavillon qui recueille les ondes sonores qu'il transmet par l'intermédiaire du conduit auditif externe jusqu'au tympan. Le pavillon de l'oreille est composé d'un épiderme riche en follicules pileux et en glandes sébacées, et de cartilage.

Le cérumen résulte de la sécrétion des glandes cérumineuses et des glandes sébacées présentes dans le derme de la peau du conduit auditif externe.

# Embryologie de l'appareil olfactif

## Placodes olfactives

L'appareil olfactif se développe à partir des placodes olfactives. Les deux placodes se forment à la partie antéro-inférieure du bourgeon frontal. À la fin de la 4e semaine du développement embryonnaire, les placodes olfactives s'invaginent pour former les fossettes olfactives (figure 7.41). Les fossettes olfactives vont former l'épithélium olfactif et les cavités nasales. À la 5e semaine, les cellules des placodes olfactives vont se différencier pour former les cellules neurosensorielles primaires dont les axones vont se diriger vers le bulbe olfactif et faire synapse avec les cellules neurosensorielles secondaires pour former le tractus olfactif qui sera relié au cortex piriforme au niveau du cerveau.

## Plaque cribriforme de l'ethmoïde

À la fin du 3e mois, le mésenchyme entre l'épithélium sensoriel et le bulbe olfactif se différencie en une formation cartilagineuse appelée la lame criblée de l'ethmoïde. La lame criblée de l'ethmoïde va s'ossifier pour former la plaque cribriforme de l'ethmoïde qui sera traversée par les nerfs olfactifs.

**Anomalies du développement**

### Malformations de l'appareil olfactif

Les anomalies du développement de l'appareil olfactif sont souvent très graves car elles sont associées à des anomalies du système nerveux central et à des anomalies de la face, comme cela peut être observé dans la cyclocéphalie et l'arhinencéphalie.

# Histologie de l'appareil olfactif

L'appareil olfactif est situé dans la partie supérieure des fosses nasales. Il est formé par un épithélium sensoriel reposant sur un chorion. Il est sensible à des molécules dispersées dans l'air.

L'épithélium de l'appareil olfactif a un aspect pseudostratifié comprenant trois types de cellules, les cellules olfactives, les cellules de soutien et les cellules basales (figure 7.42).

Les cellules olfactives sont des cellules nerveuses bipolaires. Les corps cellulaires sont situés dans la partie profonde de l'épithélium entre les cellules de soutien. Un prolongement périphérique externe se termine par une vésicule olfactive au niveau de la surface de l'épithélium. La vésicule olfactive comporte cinq à vingt cils vibratiles très longs (200 μm) avec une structure en doublets de microtubules ayant des battements non coordonnés. Les cils vibratiles des cellules olfactives comportent des récepteurs olfactifs. Une cellule olfactive contient plusieurs types de récepteurs olfactifs. Chaque récepteur olfactif peut être sensible à plusieurs molécules odorantes. Un prolongement interne, axonique, gagne le chorion où il fait synapse dans les bulbes olfactifs. Ces cellules forment les fibres amyéliniques du nerf olfactif. Les cellules olfactives dégénèrent et sont régulièrement renouvelées à partir des cellules basales.

Les cellules de soutien sont des cellules hautes ayant un noyau situé au pôle apical. Ces cellules comportent des microvillosités au pôle apical. La surface latérale des cellules

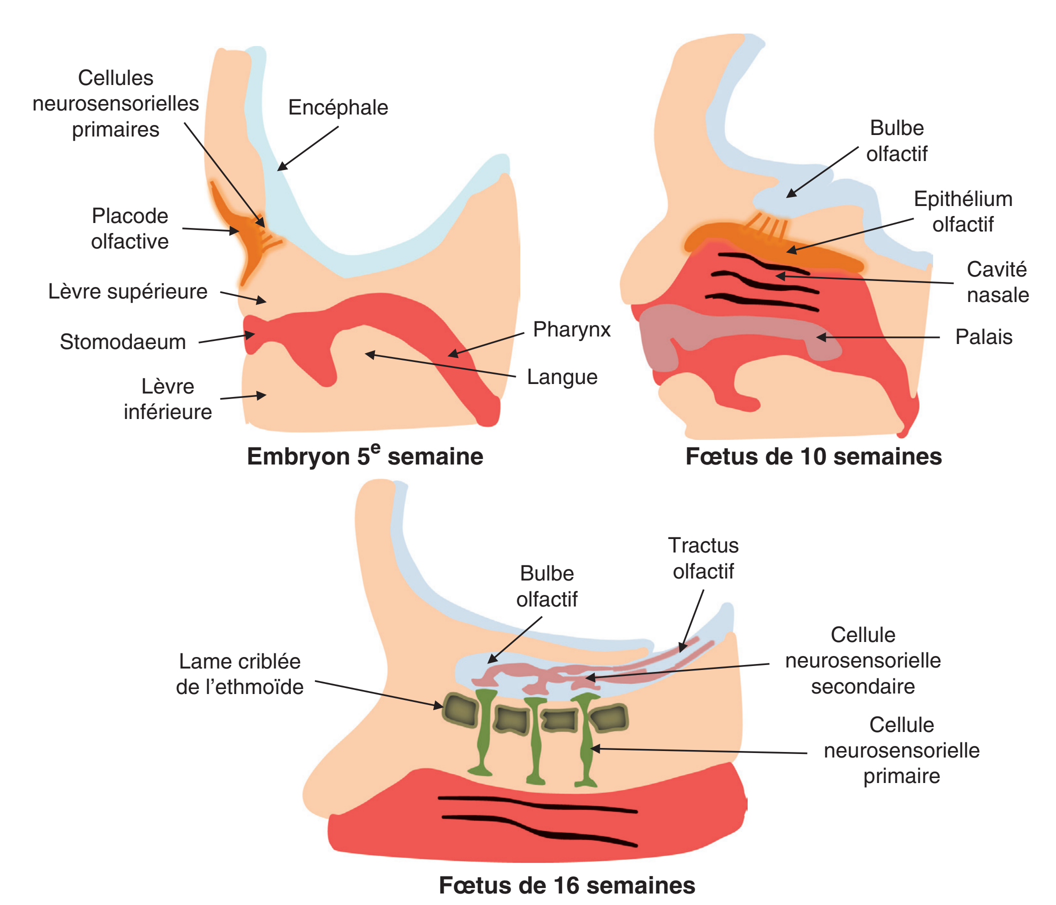



**Figure 7.41**

**Développement de l'appareil olfactif.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

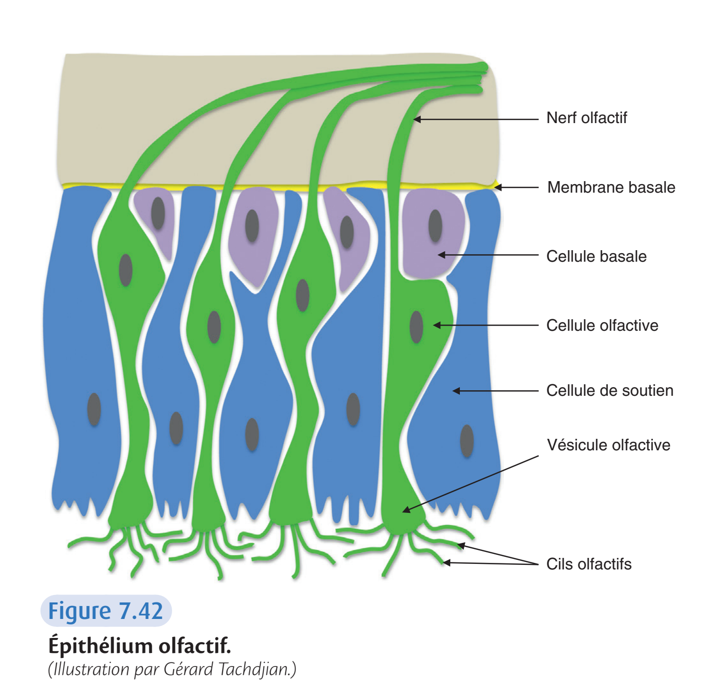



**Figure 7.42**

**Épithélium olfactif.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

est déformée par la présence des cellules sensorielles. Des grains de sécrétion au pôle apical contiennent le pigment olfactif riche en rétinal et en β-carotène.

Les cellules basales sont des cellules arrondies, au contact de la lame basale. Elles peuvent régénérer les cellules de soutien et renouveler les cellules olfactives.

Le chorion comporte un réseau capillaire dense, des fibres nerveuses abondantes et les axones des cellules olfactives. Il contient les glandes de Bowman (ou glandes olfactives) qui sont des glandes tubulo-alvéolaires sécrétant un mucus au niveau de la surface de l'épithélium olfactif.

Les molécules odorantes sont dissoutes dans le mucus des glandes de Bowman et sont ensuite captées par les récepteurs olfactifs situés sur les cils vibratiles des cellules olfactives. Les récepteurs olfactifs activés génèrent un signal électrique émis par le nerf olfactif et transmis au cerveau. Le nombre important de combinaisons des récepteurs olfactifs permet de caractériser et mémoriser jusqu'à dix mille odeurs différentes.



## L'essentiel à retenir

- Sur le plan anatomique, le système nerveux se compose du système nerveux central (SNC), qui englobe l'encéphale et la moelle épinière, et du système nerveux périphérique (SNP), composé des nerfs crâniens et rachidiens et des ganglions. Sur le plan fonctionnel, le système nerveux comporte des voies nerveuses sensitives, ou afférentes, qui transportent les signaux provenant de différents récepteurs vers le SNC, et des voies nerveuses motrices, ou efférentes, qui transportent les influx en provenance du SNC vers les muscles et les glandes. Ces voies motrices font elles-mêmes partie de deux systèmes différents : le système nerveux somatique (volontaire) et le système nerveux autonome (involontaire). Le système nerveux dérive de l'ectoblaste et sa mise en place commence très tôt au cours du développement embryonnaire.
- Toutes les régions du système nerveux central proviennent d'une ébauche dénommée tube neural. Le processus de différenciation de l'ectoblaste en tube neural s'appelle la neurulation. L'encéphale (cerveau, cervelet et tronc cérébral) se développe à partir de l'extrémité crâniale du tube neural. La moelle épinière se développe à partir de l'extrémité caudale du tube neural.
- Au sein des vésicules cérébrales et de la moelle épinière, les neurones vont se disposer en territoires (ou régions) ayant des fonctions différentes. La régionalisation s'effectue selon un axe dorso-ventral sous l'action de différentes molécules. Les cellules de la paroi du tube neural vont donner les différentes variétés de cellules du système nerveux : les neurones (cellules nerveuses) et les cellules gliales (tissu de soutien pour les neurones). La neurogenèse correspond à la formation des neurones et comprend divers processus comme la prolifération, la migration et la différenciation. La différenciation des cellules gliales s'effectue une fois que les neurones ont été formés.
- Les cellules des crêtes neurales sont une population spéciale de cellules qui s'isolent du tube neural pour suivre différentes voies de migration dans différents territoires embryonnaires. Les cellules des crêtes neurales ont la propriété de donner une grande variété de cellules, y compris des cellules non nerveuses. Les ganglions rachidiens, les ganglions du système nerveux autonome (ganglions sympathiques et parasympathiques) et les cellules de Schwann dérivent des crêtes neurales.
- Le neurone est l'unité morpho-fonctionnelle du tissu nerveux. Chaque neurone comporte un corps cellulaire (péricaryon) et des prolongements dénommés axone et dendrites. Les neurones sont interconnectés les uns avec les autres par l'intermédiaire des synapses. Les neurones sont en proportion relativement faible par rapport aux éléments cellulaires non nerveux (cellules gliales) qui constituent un tissu interstitiel dénommé névroglie.
- Le SNC comporte une substance grise et une substance blanche. La substance grise est formée principalement des corps cellulaires des neurones. La substance blanche contient les prolongements des neurones. La surface externe du cerveau, très plissée, forme le cortex cérébral. Le cortex cérébral comporte six couches de neurones. Le cortex cérébelleux comporte trois couches de neurones : la couche moléculaire, la couche des cellules de Purkinje (neurones multipolaires caractéristiques du cervelet) et la couche granulaire. Dans la moelle épinière, la substance grise est centrale et la substance blanche est périphérique.
- Les fibres nerveuses sont les prolongements émanant des neurones. Toutes les fibres nerveuses périphériques sont protégées par des cellules de Schwann mais, en fonction de la présence ou non d'une gaine de myéline, on décrit deux catégories de fibres : les fibres nerveuses myélinisées par enroulement de la cellule de Schwann et les fibres nerveuses amyéliniques. Le nerf regroupe un nombre variable de faisceaux de fibres nerveuses qui sont empaquetées dans du tissu conjonctif suivant trois niveaux d'organisation : endonèvre, périnèvre et épinèvre.
- La face se constitue à partir de cinq bourgeons faciaux à partir des cellules des crêtes neurales qui migrent à la face inférieure du cerveau. Les bourgeons faciaux correspondent au bourgeon frontal, aux bourgeons mandibulaires, aux bourgeons maxillaires, aux bourgeons nasaux internes et aux bourgeons nasaux externes qui vont se développer et vont fusionner pour former la face.
- Le développement de l'œil débute au 22e jour du développement embryonnaire au niveau du cerveau antérieur. Les fossettes optiques se développent à la 3e semaine du développement embryonnaire pour former les vésicules optiques. Les vésicules optiques formeront les cupules optiques à l'origine de la rétine et le pédicule optique qui comportera les fibres nerveuses du nerf optique. Les placodes

optiques formeront les cristallins. Les paupières se développent à la 6e semaine du développement embryonnaire par la formation de replis ectoblastiques de part et d'autre de la cornée. Les glandes lacrymales se forment à la partie supéro-externe des sacs conjonctivaux par un bourgeonnement de l'ectoblaste. Pour atteindre la rétine visuelle, un faisceau de rayons lumineux doit traverser les milieux transparents de l'œil (successivement : cornée, humeur aqueuse, cristallin et corps vitré). La rétine visuelle est composée de deux feuillets, un feuillet externe pigmenté et un feuillet interne neurosensoriel. Le feuillet interne de la rétine comporte les structures réceptrices de la lumière. Les photorécepteurs correspondent aux cônes et aux bâtonnets.

- Les trois parties de l'oreille, oreille interne, oreille moyenne et oreille externe, se développent séparément. À la 3e semaine du développement, la placode auditive se forme en regard du rhombencéphale. La placode auditive va s'invaginer pour former la vésicule auditive qui est à l'origine de la formation de l'oreille interne. La vésicule auditive formera le labyrinthe membraneux et les ganglions du nerf crânien VIII. L'oreille moyenne se forme à partir de la première poche entobranchiale et des deux premiers arcs branchiaux. La première poche entobranchiale va former le récessus tubotympanique à l'origine de la formation de la caisse du tympan et de la trompe auditive (d'Eustache). Les premier et deuxième arcs branchiaux sont à l'origine de la formation des osselets : malleus (marteau), incus (enclume), stapes (étrier). Le conduit auditif externe se forme à partir de la première poche ectobranchiale. Le pavillon de l'oreille se forme à partir de six bourgeons mésenchymateux autour du conduit auditif externe qui vont se développer et fusionner. La cochlée est l'organe de l'audition. La cochlée est organisée en spirale autour de la columelle. Elle comprend la rampe vestibulaire, le canal cochléaire, qui contient l'organe de Corti (ou organe spiral), et la rampe tympanique. Au niveau de l'organe de Corti, les sons entraînent un déplacement des cellules sensorielles et de leurs stéréocils. Une transmission synaptique à la base de la cellule sensorielle entraîne un potentiel d'action dans les fibres nerveuses du nerf auditif VIII.
- L'appareil olfactif se développe à partir des placodes olfactives. À la fin de la 4e semaine du développement embryonnaire, les placodes olfactives s'invaginent pour former les fossettes olfactives qui vont former l'épithélium olfactif et les cavités nasales. Les cellules olfactives comportent une vésicule olfactive au niveau de la surface de l'épithélium. La vésicule olfactive comporte cinq à vingt cils vibratiles avec des récepteurs olfactifs. Chaque récepteur olfactif peut être sensible à plusieurs molécules odorantes.

## ENTRAÎNEMENT 6 **QCM**

### QCM 1

Indiquer parmi la (les) structure(s) ci-dessous laquelle (lesquelles) dérive(nt) du rhombencéphale.

**A** Éminence caudale.
**B** Moelle allongée (bulbe rachidien).
**C** Télencéphale.
**D** Métencéphale.
**E** Cervelet.

### QCM 2

Indiquer quel(s) est (sont) le (les) élément(s) présent(s) au stade des cinq vésicules cérébrales primitives.

**A** Mésencéphale.
**B** Prosencéphale.
**C** Métencéphale.
**D** Rhombencéphale.
**E** Télencéphale.

### QCM 3

Indiquer quelle(s) est (sont) la (les) cellule(s) présente(s) dans la couche moléculaire du cervelet.

**A** Cellule de Purkinje.
**B** Cellule étoilée.
**C** Cellule pyramidale.
**D** Fibrocyte.
**E** Grain du cervelet.

### QCM 4

Les neuroblastes de la zone du manteau de la moelle épinière :

**A** Se différencient en neurones pseudo-unipolaires.
**B** S'organisent en deux lames alaires.
**C** S'organisent en quatre lames fondamentales.
**D** Se différencient en neurones multipolaires.
**E** Se différencient en motoneurones.

### QCM 5

Parmi les types cellulaires ci-dessous, lequel (lesquels) dérive(nt) des crêtes neurales ?

**A** Microgliocytes.
**B** Neurones des ganglions sympathiques.
**C** Mélanocytes.
**D** Cellules de Purkinje.
**E** Cellules de Schwann.

### QCM 6

La placode optique est à l'origine de la formation :

**A** Du nerf optique.
**B** De la rétine.
**C** De la fente colobomique.
**D** De l'iris.
**E** Du cristallin.

### QCM 7

Les pigments visuels sont localisés au niveau :

**A** Des cônes.
**B** Des bâtonnets.
**C** Des cellules amacrine.
**D** Des fibres cristalliniennes.
**E** Des corps ciliaires.

### QCM 8

La cochlée comprend :

**A** La rampe tympanique.
**B** La rampe vestibulaire.
**C** La membrane de Corti.
**D** L'organe de Corti.
**E** La membrane de Reissner.

### QCM 9

La première poche entobranchiale est à l'origine de la formation :

**A** De la trompe auditive (d'Eustache).
**B** Du labyrinthe osseux.
**C** Des osselets.
**D** De la caisse du tympan.
**E** Du conduit auditif externe.

### QCM 10

La placode auditive :

**A** Se forme à la 3$^{e}$ semaine du développement embryonnaire.
**B** Est située en regard du rhombencéphale.
**C** Comporte des cellules entoblastiques.
**D** S'invagine dans la trompe auditive (d'Eustache).
**E** Est à l'origine du développement du labyrinthe membraneux.

Chapitre 8

# Appareil reproducteur

PLAN DU CHAPITRE

L'appareil reproducteur correspond aux structures de l'organisme impliquées dans la fonction de reproduction. L'appareil reproducteur chez la femme et l'homme comporte les gonades, lieu de formation des gamètes, et le tractus génital, lieu de maturation, de migration et de développement des gamètes et des embryons.

# Embryologie de l'appareil reproducteur

Le premier stade du développement de l'appareil reproducteur est le développement des gonades indifférenciées en ovaires ou en testicules. Il s'agit du déterminisme sexuel. Le déterminisme du sexe correspond à l'engagement irréversible du développement des gonades en testicules ou en ovaires à partir d'ébauches indifférenciées identiques dans les deux sexes. Ensuite le développement du tractus génital et des organes génitaux externes sera réalisé par le processus de différenciation sexuelle sous le contrôle des hormones produites par le type de gonade présent. L'absence de formation de testicules sera responsable d'un phénotype féminin et la présence de testicules d'un phénotype masculin.

Dans le déterminisme sexuel, le chromosome Y a un rôle dominant quel que soit le nombre de chromosomes X présents dans le génome. Le chromosome Y est impliqué dans la formation des testicules et la spermatogenèse. Le gène *SRY* (*Sex-determining Region Y chromosome*) est le facteur de détermination testiculaire. Le gène *SRY* a été cloné à partir d'individus présentant une discordance entre le phénotype sexuel et le génotype. Ainsi, des hommes ayant un caryotype 46,XX possède le gène *SRY* sur l'un des chromosomes X, ce qui explique le phénotype masculin malgré un caryotype féminin. À l'inverse, des femmes ayant un caryotype 46,XY ont une délétion ou une mutation du gène *SRY* ne permettant pas la formation des testicules et entraînant par défaut un phénotype féminin malgré un caryotype masculin. Le gène *SRY* est localisé sur le bras court du chromosome Y. Ce gène a été conservé au cours de l'évolution. Le gène est exprimé un à deux jours avant la formation des testicules chez la souris. La protéine SRY contient une région correspondant à la boîte HMG (*High Mobility Group*). Cette boîte HMG permet une liaison à l'ADN entraînant une courbure de l'ADN au niveau de promoteurs de gènes impliqués dans la différenciation testiculaire, en particulier le gène *SOX9*. Cette courbure de l'ADN permet ensuite le rapprochement de séquences d'ADN et de facteurs protéiques, réalisant un complexe de transcription qui stimule l'expression du gène cible *SOX9*.

Le type de gonade présent induit le développement des autres traits sexuels. Des expériences de castration *in utero* d'embryons de lapin ont montré que l'ablation des gonades d'embryons de lapin mâle et femelle entraînait la formation d'organes génitaux internes et externes de type femelle. La formation des organes génitaux internes et externes de type mâle nécessite la présence de testicules. La différenciation mâle extragonadique est sous le contrôle de deux hormones secrétées par les testicules, l'hormone antimüllérienne (AMH) et la testostérone.

La différenciation sexuelle passe par un stade indifférencié semblable dans les deux sexes. Le développement de la gonade ovaire ou testicule est l'événement clef contrôlant le développement sexuel. Le développement du tractus génital se fera en réponse aux événements endocriniens associés au type de gonade présent.

Le développement de l'appareil génital est en étroite relation avec le développement de l'appareil urinaire (figure 8.1).

## Formation des crêtes génitales

Les crêtes génitales sont à l'origine des gonades : ovaires chez la femme, testicules chez l'homme. Les crêtes génitales se forment entre la 4e et la 6e semaine du développement embryonnaire (figure 8.1).

## Cellules germinales primordiales

Les cellules germinales primordiales prennent naissance dans la paroi de la vésicule ombilicale. Ces cellules migrent ensuite dans les crêtes génitales pour donner les ovogonies chez la femme ou les spermatogonies chez l'homme.

Les cellules germinales primordiales sont des grosses cellules avec un cytoplasme clair et un noyau vésiculeux. Ces cellules se forment à la 4e semaine du développement embryonnaire dans une région située entre l'allantoïde et la vésicule ombilicale. Ces cellules ont donc une formation extra-embryonnaire et vont ensuite migrer dans l'embryon par le mésentère dorsal de l'intestin postérieur. Les cellules germinales primordiales vont coloniser les crêtes génitales à la 6e semaine du développement embryonnaire.

## Stade indifférencié des gonades

Jusqu'à la 7e semaine du développement embryonnaire, les gonades sont indifférenciées et ont une structure identique dans les deux sexes (figure 8.1). À la 7e semaine du développement, la gonade indifférenciée est formée de l'épithélium

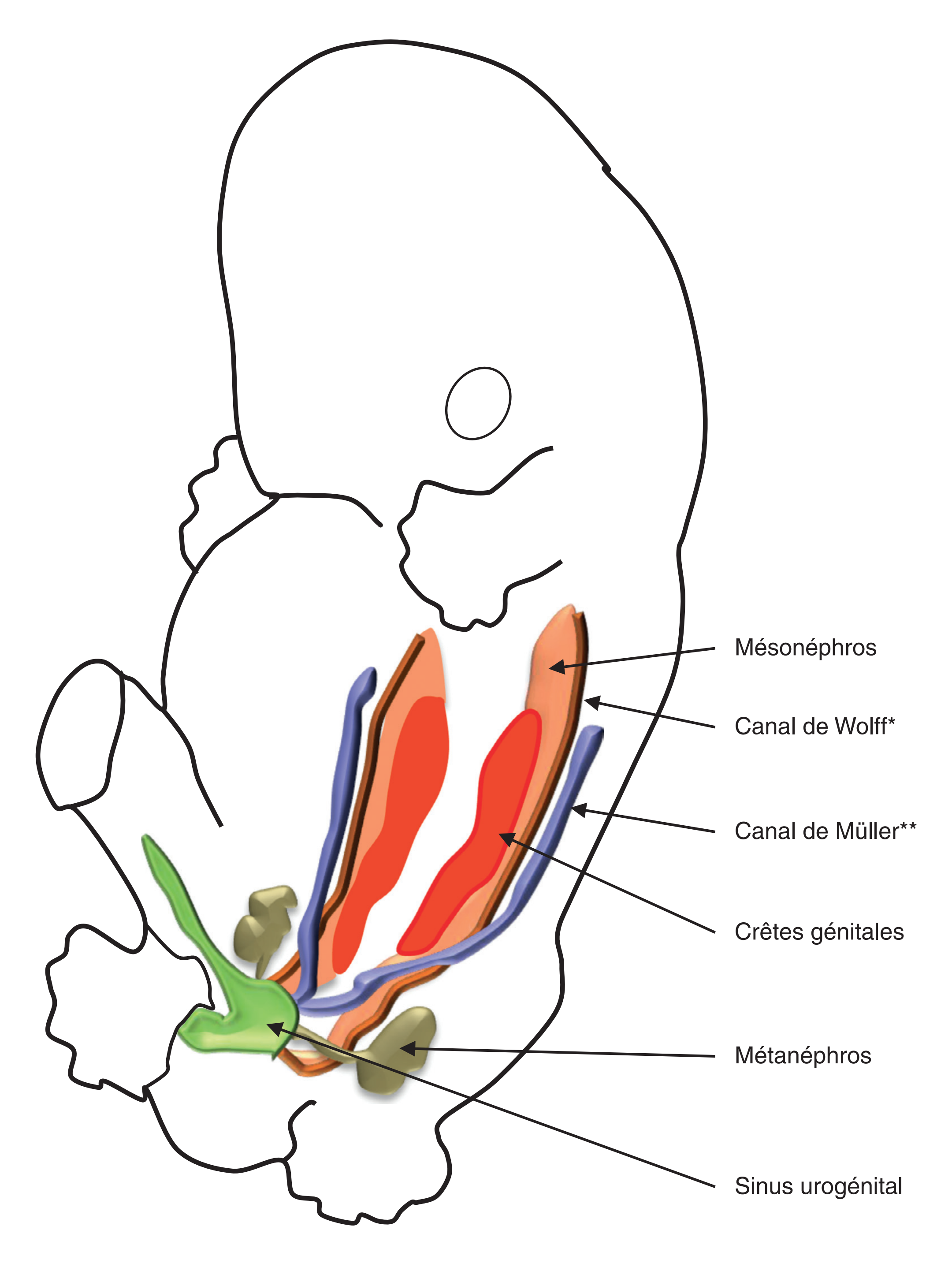



Figure 8.1
**Embryon à 5 semaines de développement.**
* Ou canal mésonéphrotique. ** Ou canal paramésonéphrotique.
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

cœlomique et du mésenchyme sous-jacent associés aux cellules germinales, ou gonocytes.

## Différenciation des ovaires

Les ovaires vont se former à partir des gonades indifférenciées à partir de la 7e semaine du développement embryonnaire (figure 8.2). Les cellules germinales sont localisées dans des cordons épithéliaux au niveau du cortex de la gonade. Les ovogonies vont se multiplier de façon importante. Les cordons épithéliaux vont se fragmenter autour des ovogonies. Les ovogonies associées aux cellules les entourant vont former les follicules primordiaux. Pendant la vie fœtale, les ovogonies vont débuter

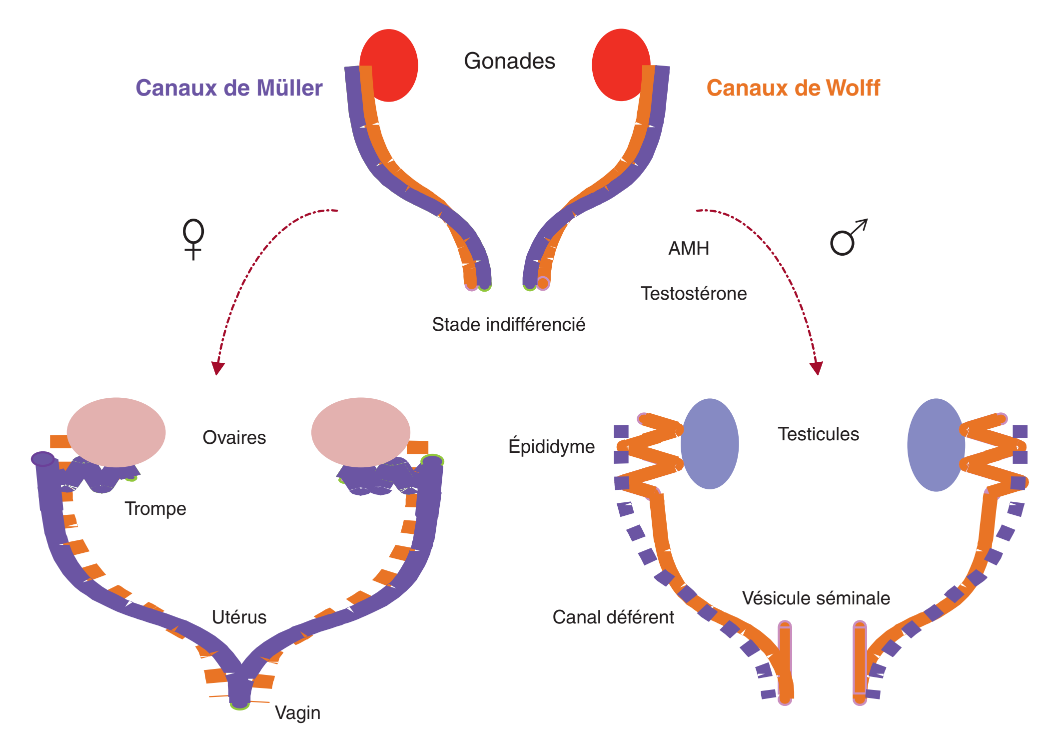



Figure 8.2
**Évolution des canaux de Müller et des canaux de Wolff en fonction du sexe.**

la méiose et formeront des ovocytes de premier ordre (ovocyte I). Au cours du développement des ovaires, une partie des follicules primordiaux vont involuer. Ce processus correspond à l'atrésie folliculaire qui continuera après la naissance.

## Différenciation des testicules

Les testicules vont se former à partir des gonades indifférenciées à partir de la 7e semaine du développement embryonnaire. Les cellules germinales primordiales vont être à l'origine des spermatogonies qui vont être localisées dans les cordons cellulaires. Les cordons cellulaires vont former les tubes séminifères. Autour du testicule se met en place l'albuginée. Dans les tubes séminifères, les spermatogonies vont être associées aux cellules de Sertoli qui seront responsables de la sécrétion de l'hormone antimüllérienne (AMH). Dans le tissu interstitiel entre les tubes séminifères, des cellules vont se différencier pour former les cellules de Leydig qui seront responsables de la sécrétion de la testostérone à partir de la 8e semaine du développement.

Le développement des testicules débute dans la cavité abdominale. Les testicules vont ensuite migrer dans le scrotum qui est leur localisation définitive, en dehors de la cavité abdominale.

## Origine des voies génitales

Les voies génitales se forment à partir de deux structures embryonnaires, les canaux de Wolff (ou canaux mésonéphrotiques) et les canaux de Müller (ou canaux paramésonéphrotiques) (figures 8.1 et 8.2).

Les canaux de Wolff correspondent aux canaux excréteurs du mésonéphros qui est un rein transitoire au cours du développement embryonnaire (figure 8.1 et cf. chapitre 4). Les canaux de Wolff s'abouchent au niveau du sinus urogénital.

Les canaux de Müller se développent de part et d'autre des canaux de Wolff (figure 8.1). Leur extrémité céphalique est située au niveau de la cavité cœlomique. Les canaux de Müller sont parallèles aux canaux de Wolff puis croisent ceux-ci pour s'accoler ensemble au niveau du sinus urogénital.

Les canaux de Wolff et les canaux de Müller vont se développer de façon différente en fonction du sexe chromosomique de l'embryon (figure 8.2). L'hormone antimüllérienne sécrétée par les cellules de Sertoli va entraîner l'involution des canaux de Müller chez l'embryon masculin. Le gène codant l'hormone antimüllérienne est localisé sur le bras court du chromosome 19. La sensibilité des canaux de Müller à l'action de l'hormone antimüllérienne est limitée dans le temps aux 8e et 9e semaines du développement. La testostérone,

sécrétée par les cellules de Leydig, va entraîner le développement des canaux de Wolff chez l'embryon masculin.

## Développement des voies génitales féminines

Le développement des voies génitales féminines sera dû à l'absence de synthèse des hormones testiculaires, AMH et testostérone. L'absence de testostérone ne permettra pas le développement des canaux de Wolff qui vont involuer chez l'embryon féminin. L'absence de l'AMH n'entraînera pas l'involution des canaux de Müller, qui pourront donc se développer chez l'embryon féminin. Ainsi, les canaux de Müller seront à l'origine de la formation des trompes, de l'utérus et des deux tiers supérieurs du vagin (figure 8.3). Le sinus urogénital formera le tiers inférieur du vagin. Les canaux de Wolff vont involuer de façon presque complète sauf au niveau de deux structures, l'époophore et le paroophore.

**Anomalies du développement**

Les anomalies du développement des canaux de Müller seront responsables de malformations au niveau des trompes, de l'utérus et du vagin.

## Développement des voies génitales masculines

Le développement des voies génitales masculines sera dû à la présence des hormones testiculaires, AMH et testostérone. La testostérone va entraîner le développement des canaux de Wolff. L'AMH va entraîner l'involution des canaux de Müller chez l'embryon masculin.

Les tubules mésonéphrotiques vont se connecter aux tubes séminifères au niveau du *rete testis*. Les canaux de Wolff seront à l'origine de la formation des épididymes, des canaux déférents et des vésicules séminales (figure 8.3).

## Organes génitaux externes

### Cloisonnement du cloaque

Le cloaque est la région commune à la région urogénitale et l'intestin postérieur au début du développement embryonnaire. Le cloaque est fermé par la membrane cloacale. Le cloaque va être cloisonné entre la 4e et la 6e semaine du développement en sinus urogénital en avant et canal anorectal en arrière. Le cloisonnement du cloaque va diviser la membrane cloacale en membrane urogénitale en avant

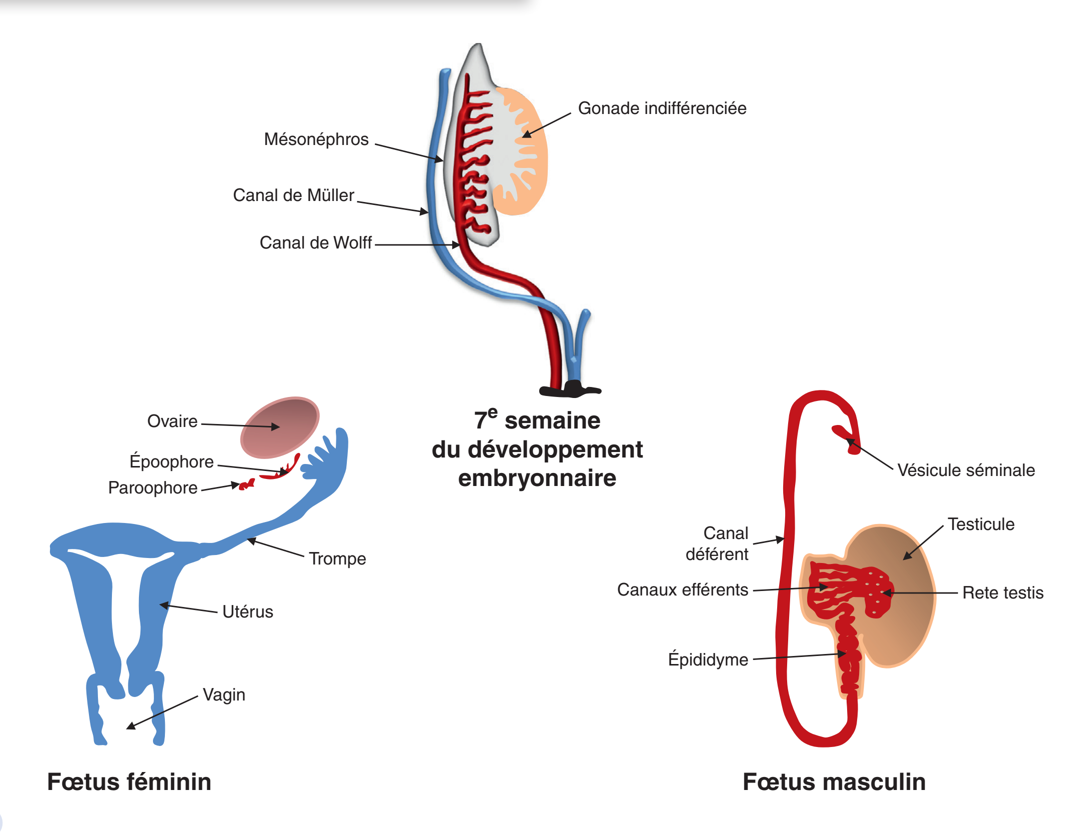



Figure 8.3

**Développement des gonades et des voies génitales en fonction du sexe.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

et en membrane anale en arrière. La membrane urogénitale ferme le sinus urogénital et la membrane anale ferme le canal anorectal.

## Organes génitaux externes indifférenciés

Le développement des organes génitaux externes passe par un stade indifférencié identique dans les deux sexes (figure 8.4). Le tubercule génital se développe dans la partie crâniale du sinus urogénital et sera à l'origine du clitoris chez la femme et du pénis chez l'homme. De chaque côté du sinus urogénital, des renflements du mésoblaste vont former les replis cloacaux puis les replis génitaux. Les bourrelets génitaux se forment de part et d'autre des replis génitaux. Ce stade indifférencié est identique dans les deux sexes jusqu'à la 12e semaine de développement.

## Développement des organes génitaux externes féminins

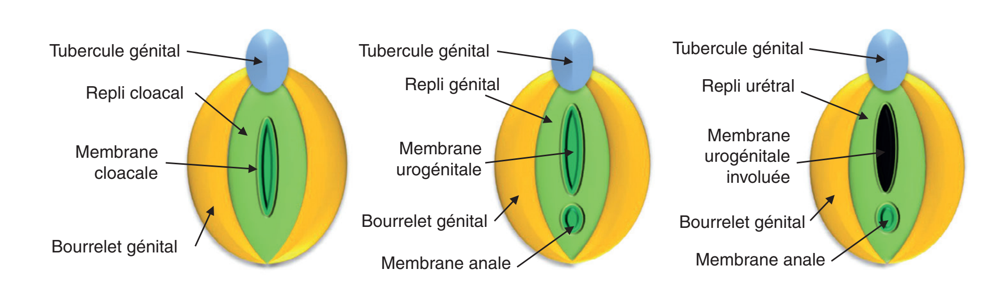
Chez l'embryon féminin, la membrane urogénitale va disparaître. Le tubercule génital va s'allonger de façon modérée pour former le clitoris (figure 8.4). Les replis génitaux et les bourrelets génitaux vont se différencier et formeront respectivement les petites lèvres et les grandes lèvres (figure 8.4).

## Développement des organes génitaux externes masculins

Les organes génitaux externes vont se développer chez l'embryon masculin sous l'action des androgènes. Le tubercule génital va s'allonger et formera le pénis (figure 8.4). L'allongement du sinus urogénital formera la gouttière urogénitale. Les cellules entoblastiques de la gouttière urogénitale seront à l'origine de la lame urétrale. La fermeture de la gouttière urogénitale va former un canal à l'origine de l'urètre pénien (figure 8.4). Le tissu érectile au niveau du pénis est d'origine mésenchymateuse. Le corps spongieux va entourer l'urètre pénien et les corps caverneux seront situés au-dessus. Les bourrelets génitaux vont se différencier pour former les bourrelets scrotaux (figure 8.4). La fusion des bourrelets scrotaux formera le scrotum. La région de soudure des bourrelets scrotaux correspond au raphé médian.

### Anomalies du développement

Les anomalies de fermeture de la gouttière urogénitale entraîneront des malformations urétrales telles que les hypospadias.



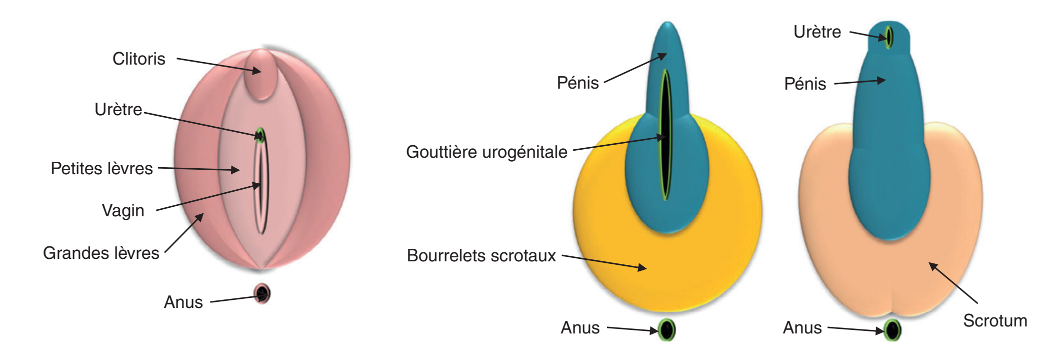




Figure 8.4

**Développement des organes génitaux externes.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

## Étapes du développement sexuel

Le sexe chromosomique est déterminé à la fécondation lors de la fusion d'un ovocyte 23,X et d'un spermatozoïde 23,X ou 23,Y entraînant la formation d'un embryon 46,XX ou 46,XY. Le sexe gonadique correspond à la nature des gonades présentes, ovaires ou testicules, à partir de la 7e semaine du développement embryonnaire. Le sexe phénotypique est défini par la morphologie des organes génitaux externes à partir de la 12e semaine du développement embryonnaire. Le sexe d'état civil est défini sur l'aspect des organes génitaux externes à la naissance.

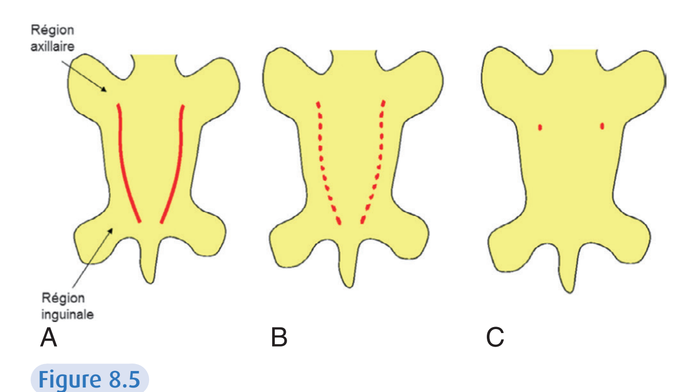



**Figure 8.5**

**Évolution des crêtes mammaires entre la 4e et la 7e semaine du développement embryonnaire humain.**
**A.** Crêtes mammaires s'étendant de la région axillaire à la région inguinale. **B.** Fragmentation des crêtes mammaires. **C.** Bourgeons mammaires résiduels.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

# Développement des glandes mammaires

Les seins contiennent les glandes mammaires, glandes exocrines apparentées aux glandes sudoripares. Leur fonction principale est d'assurer la production du lait. L'évolution des glandes mammaires est sous l'influence des taux d'hormones circulantes. Ces glandes sont rudimentaires chez l'homme. Chez la femme, elles sont actives et soumises à des modifications morphologiques selon l'état physiologique.

## Période embryo-fœtale

### Formation des bourgeons mammaires

Les glandes mammaires se forment à partir de deux crêtes mammaires (ou lignes lactéales) qui se situent latéralement et s'étendent de la région axillaire à la région inguinale (figure 8.5A). Elles correspondent à un épaississement ectoblastique visible au début de la 4e semaine du développement embryonnaire. Ces crêtes mammaires donnent naissance aux bourgeons mammaires qui régresseront en grande partie. La localisation et l'évolution des bourgeons mammaires qui persistent varient selon les espèces. En règle générale, le nombre de bourgeons mammaires persistant est égal au double de celui des petits que la mère peut porter. Ainsi, dans l'espèce humaine qui est unipare, seuls deux bourgeons, un droit et un gauche, persistent dans la région pectorale (figure 8.5, B et C). Ces bourgeons mammaires, visibles à la 7e semaine du développement, deviendront les bourgeons pectoraux.

### Évolution des bourgeons mammaires

Le bourgeon mammaire pénètre ensuite dans le mésenchyme sous-jacent (figure 8.6, A et B). Une dépression centrale, visible en surface, apparaît progressivement en son centre. Elle correspond au champ aréolaire qui s'enfonce de plus en plus dans le mésenchyme (figure 8.6C). De manière simultanée, des cordons épithéliaux issus du bourgeon apparaissent par multiplication cellulaire et s'enfoncent dans le mésenchyme (figure 8.6D). Au 3e mois, les cellules qui sont à l'extrémité la plus profonde de ces cordons sécrètent l'acide hyaluronique qui permet une lubrification du mésenchyme (appel d'eau important), ce qui facilite la pénétration du bourgeon. Les cellules de ces cordons se situant près de la surface sécrètent quant à elles de l'héparine sulfatée, un inhibiteur de contact, qui provoque une répulsion des cordons entre eux. Ainsi, ce réseau s'épanouit dans toutes les directions au sein du mésenchyme. Au 5e mois, quinze à vingt-cinq cordons épithéliaux pleins sont visibles.

Au 6e mois, des espaces apparaissent au centre des cordons épithéliaux. Ces espaces confluent progressivement pour former la lumière des futurs canaux galactophores primordiaux (figure 8.6E). Au 8e mois, les cordons sont devenus des canaux ouverts vers l'extérieur grâce à l'existence de quinze à vingt pores galactophores situés au fond du champ aréolaire. Le tissu conjonctif situé autour du champ aréolaire se densifie : il s'enrichit en fibres élastiques, en terminaisons nerveuses et en fibres musculaires lisses qui s'orientent de façon radiaire et annulaire, déterminant la formation d'un cratère : c'est le stade du soulèvement du mamelon (figure 8.6F). Au niveau des extrémités profondes des canaux galactophores, les cellules épithéliales se différencient en unités glandulaires sécrétrices. Le derme en formation induit la différenciation de cellules myoépithéliales à partir de l'ectoblaste. Ces cellules myoépithéliales situées à la base des cellules glandulaires participent par leur contraction à l'expulsion des produits de sécrétion.

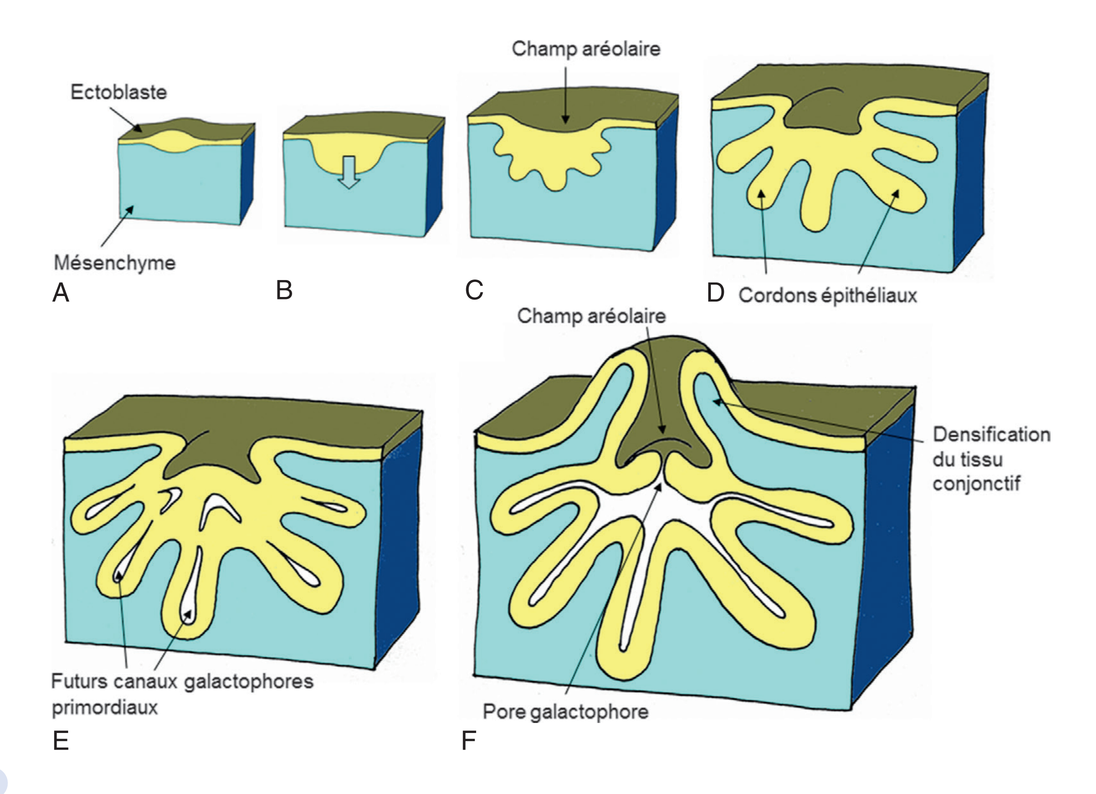



Figure 8.6

**Évolution d'un bourgeon mammaire.**

**A.** Stade initial (6e semaine). **B.** Enfoncement du bourgeon dans le mésenchyme (7e semaine). **C.** Formation du champ aréolaire (4e mois). **D.** Formation des cordons épithéliaux (5e mois). **E.** Formation des futurs canaux galactophores primordiaux (6e mois). **F.** Formation du pore galactophore et soulèvement du mamelon (8e mois).

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

## Après la naissance

À la naissance, les glandes mammaires sont déjà bien formées et sont identiques dans les deux sexes. Dans les deux sexes, une crise génitale est provoquée deux à trois jours après la naissance. En effet, l'accouchement est suivi de la chute brutale des hormones d'origine placentaire (progestérone, œstrogènes). Ce choc hormonal va provoquer une hyperplasie transitoire des cellules de la glande mammaire chez le nouveau-né. Les canaux galactophores primordiaux se ramifient et une sécrétion lactée transitoire est visible, ce qui induit une sécrétion lactée, le « colostrum-*like* ». Chez le garçon, il n'y a pas d'autre stimulation hormonale et la glande mammaire revient au repos. L'évolution est en revanche très différente chez la fille. La glande mammaire se modifie sous l'influence des hormones sexuelles. Ainsi, la glande mammaire sera étudiée *infra*, dans la section « Histologie des glandes mammaires », au cours de quatre situations hormonales différentes : la période prépubertaire, la période pubertaire, la grossesse et la période de l'allaitement.

## Régulations hormonales chez la femme adulte

La prolactine est impliquée dans la régulation hormonale de la glande mammaire. Cette hormone est sécrétée par l'adénohypophyse et est essentielle à la stimulation de la synthèse glandulaire. Le facteur de libération de la prolactine, ou PRF (*Prolactin Releasing Factor*), stimule les cellules à prolactine. Les cellules à prolactine sont inhibées par la dopamine, ou PIF (*Prolactin Inhibiting Factor*).

Avant l'accouchement, sous contrôle de la progestérone, l'hypothalamus sécrète le PIF qui bloque l'activité des cellules glandulaires mammaires (figure 8.7A). Au moment de l'accouchement, les œstrogènes agissent sur l'hypothalamus pour inhiber la synthèse du facteur PIF. L'adénohypophyse sécrète la prolactine qui, à son tour, stimule la sécrétion lactée (figure 8.7B). Il est à noter que la prolactine peut passer accidentellement dans le sang fœtal au moment de l'accouchement. Les cellules glandulaires du nouveau-né vont alors sécréter une substance particulière appelée le « lait de sorcière ».

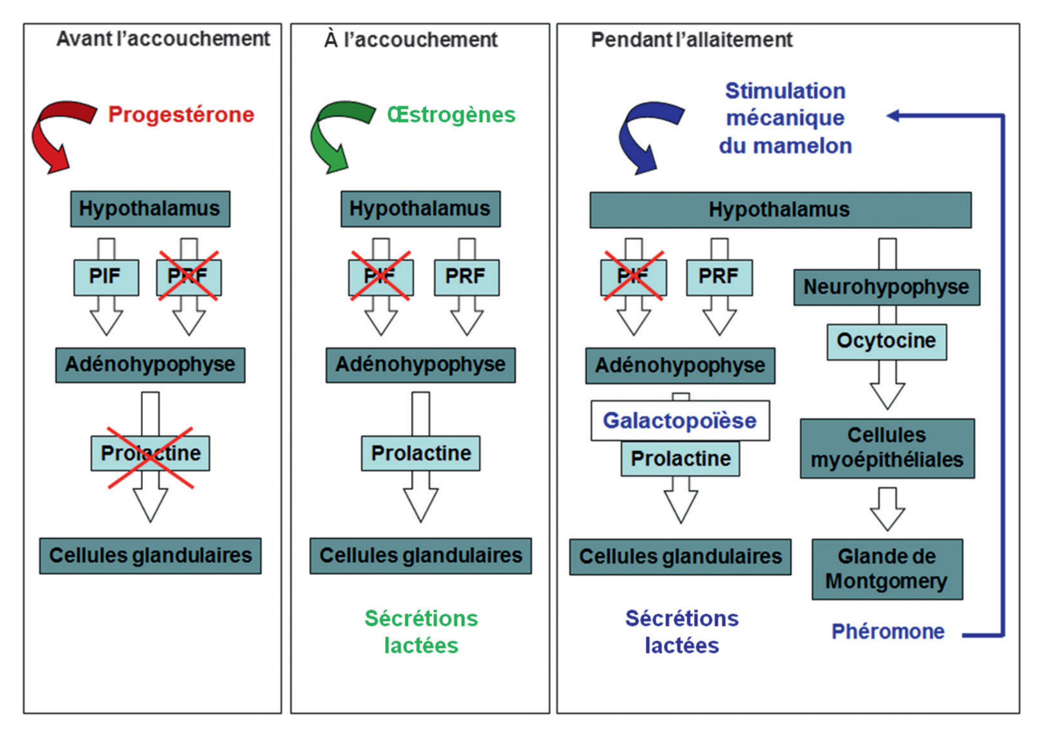



Figure 8.7

**Régulations hormonale et mécanique de la glande mammaire chez la femme adulte.**
*(Source : Lucie Tosca.)*

Après l'accouchement, la stimulation mécanique de succion du mamelon favorise la fabrication et l'expulsion du lait (figure 8.7C). Cette stimulation mécanique agit à deux niveaux :

- elle inhibe la sécrétion du facteur PIF au niveau hypothalamique ; l'adénohypophyse sécrète donc la prolactine qui permet la mise en place d'une véritable sécrétion lactée par le processus de galactopoïèse ;
- elle active la synthèse d'ocytocine par l'hypothalamus et sa libération par la neurohypophyse. L'ocytocine favorise la contraction des cellules myoépithéliales qui facilite l'expulsion du lait. Cette hormone neurohypophysaire agit également sur les glandes de Montgomery (cf. *infra* « Histologie des glandes mammaires ») qui libèrent des phéromones facilitant le guidage du nouveau-né vers le mamelon.

La tétée est donc un réflexe neuro-hormonal permettant l'expulsion du lait.

**Anomalies du développement**

## Malformations des glandes mammaires

La mise en place des glandes mammaires est délicate au vu de ces réponses hormonales. On distingue les anomalies congénitales par défaut (amastie), par excès (polymastie) et les anomalies de volume (hypomastie et hypermastie).

### Anomalies par défaut

#### Amastie

Absence de sein. L'amastie peut être exceptionnellement bilatérale.

#### Athélie

Absence de mamelon.

#### Syndrome de Poland

Aplasie mammaire s'accompagnant d'un ensemble de malformations : aplasie du grand pectoral, hypoplasie du membre, hypoplasie chondrocostale, dextrocardie, scoliose, syndactylie des doigts, oligodactylie, anomalie de la formation des artères subclavières. Ce syndrome (un cas pour 30 000 naissances) touche préférentiellement le côté droit.

### Anomalies par excès

#### Polymastie

Présence de sein surnuméraire. Au moment de la régression des bourgeons mammaires, certains peuvent persister. Les polymasties sont dites accessoires lorsque les bourgeons sont placés dans la ligne lactée embryonnaire qui correspondait aux cordons lactéaux primitifs. Dans d'autres situations, les bour-

geons sont en dehors de ces lignes, ce sont des polymasties ectopiques. Le sein surnuméraire est situé dans 90 % des cas en dessous du sein normal, et dans 5 % des cas en position abdominale. Des positions axillaires et très rarement inguinales sont aussi observables. La polymastie concerne aussi bien l'homme que la femme avec une tendance héréditaire.

Polythélie
Présence de mamelon surnuméraire.

**Anomalies de volume**

Hypomastie
Hypotrophie (diminution de la taille) et hypoplasie (diminution du volume) mammaires. La glande est de petite taille, de type androïde avec des mamelons normaux. Ce défaut de développement peut être accompagné d'une insuffisance ovarienne et d'une hyperandrogénie. L'hypomastie est souvent familiale.

Hypermastie
Hyperplasie (augmentation du volume) et hypertrophie (augmentation de la graisse, associée à une obésité) mammaires. Cette particularité peut survenir de façon très brutale pendant la période pubertaire et résulte d'une hypersensibilité aux œstrogènes.

Gynécomastie
Présence de sein(s) trop volumineux chez l'homme. Dans 60 % des cas, cette particularité est isolée et dans 40 % des cas elle peut être liée à une pathologie rénale, thyroïdienne, hépatique ou cancéreuse : tumeur du testicule sécrétant l'hormone gonadotrophine chorionique (hCG), tumeur féminisante de la surrénale, adénome hypophysaire à prolactine. Le syndrome de Klinefelter est souvent associé à une gynécomastie.

# Histologie de l'appareil génital féminin

L'appareil de reproduction féminin comprend deux ovaires, deux trompes, l'utérus, le vagin et les organes génitaux externes (vulve, clitoris, petites lèvres, grandes lèvres).

## Ovaires

Les ovaires sont situés dans le pelvis. Les ovaires ont une structure ovoïde et mesurent 3 à 4 cm de longueur et 2 cm de large. Les ovaires sont constitués d'une région périphérique, le cortex ovarien, et d'une partie centrale, la médullaire (figure 8.8). Les ovaires assurent deux fonctions, l'ovogenèse et la synthèse de stéroïdes sexuels. Ces fonctions ovariennes sont variables au cours du cycle menstruel. Le cycle menstruel a une durée normale de 28 jours et comporte plusieurs phases (figure 8.9). Il est associé à des modifications hormonales et cellulaires au niveau de l'appareil reproducteur et des glandes associées. Le premier jour du cycle menstruel correspond au premier jour des menstruations, ou règles. En l'absence d'une implantation embryonnaire, l'endomètre qui a proliféré pendant le cycle menstruel va desquamer et cette desquamation cellulaire correspond aux menstruations. La première partie du cycle menstruel avant l'ovulation correspond à la phase folliculaire. Au cours de cette phase folliculaire, plusieurs follicules vont s'engager dans un processus de maturation, pour aboutir à un seul follicule mature avant ovulation (follicule de De Graaf). L'ovulation se produit au 14e jour du cycle menstruel. La seconde partie du cycle menstruel après l'ovulation correspond à la phase lutéale, avec la mise en place d'une glande endocrine temporaire, le corps jaune.

L'ovaire est recouvert en surface d'une assise de cellules formant l'épithélium germinatif et d'une albuginée, couche de tissu conjonctif dense. Le cortex de l'ovaire renferme les follicules ovariens. La médullaire de l'ovaire est constituée d'un tissu conjonctif lâche contenant de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques, et des nerfs.

### Ovogenèse et folliculogenèse

La relation entre l'ovogenèse et la folliculogenèse souligne le lien étroit et essentiel qui existe entre les cellules somatiques et germinales dans l'ovaire. L'ovogenèse est l'ensemble des phénomènes qui se produisent au cours de l'évolution de la lignée germinale féminine. C'est un processus discontinu qui débute dans l'ovaire fœtal, s'interrompt en fin de vie fœtale, reprend à la puberté et se termine à la ménopause. L'ovogenèse se déroule dans la partie corticale de l'ovaire. Tous les 28 jours, elle entraîne la formation d'un gamète fécondable, l'ovocyte de deuxième ordre (ovocyte II), bloqué en métaphase de deuxième division de la méiose.

Les ovogonies se multiplient par mitoses de la 15e semaine de développement jusqu'au 7e mois de la vie fœtale. À la fin de la multiplication, les ovogonies sont entourées chacune d'une couche de cellules folliculeuses,

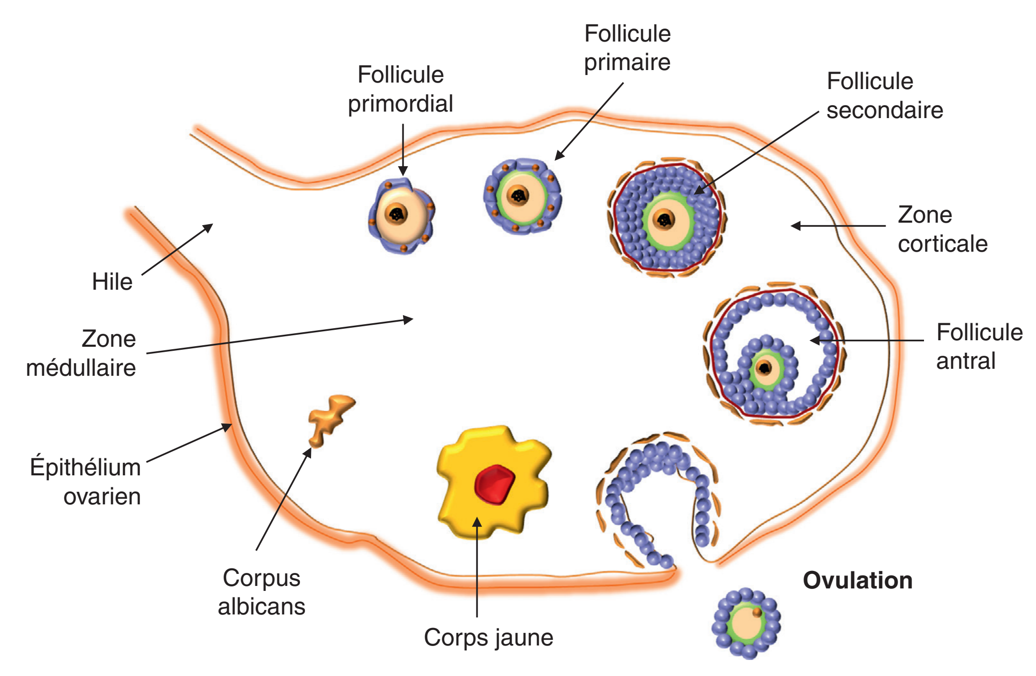



Figure 8.8

**Structure de l'ovaire.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

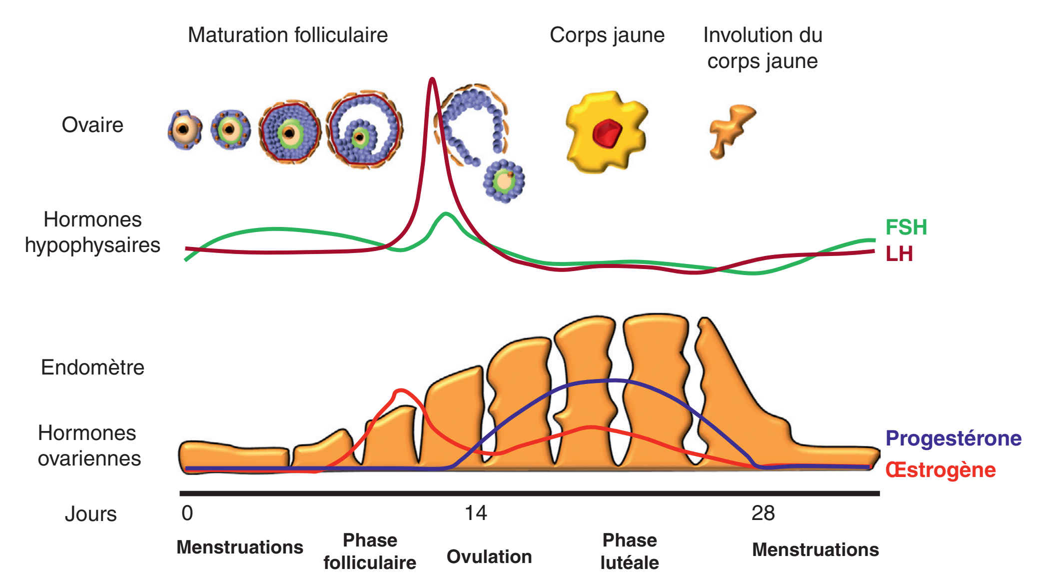



Figure 8.9

**Cycle menstruel.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

constituant les follicules primordiaux. Dans le follicule primordial, l'ovogonie devient un ovocyte de premier ordre : le follicule primordial est constitué d'un ovocyte bloqué en prophase de première division de méiose (ovocyte I) entouré d'une couche de cellules folliculeuses aplaties (figures 8.10 et 8.11). Le nombre d'ovocytes est d'environ 7 millions à la fin du 7$^{e}$ mois *in utero*, d'1 million à la naissance, de 400 000 à la puberté, avec disparition totale à la ménopause. La diminution du nombre d'ovocytes correspond au processus d'atrésie folliculaire.

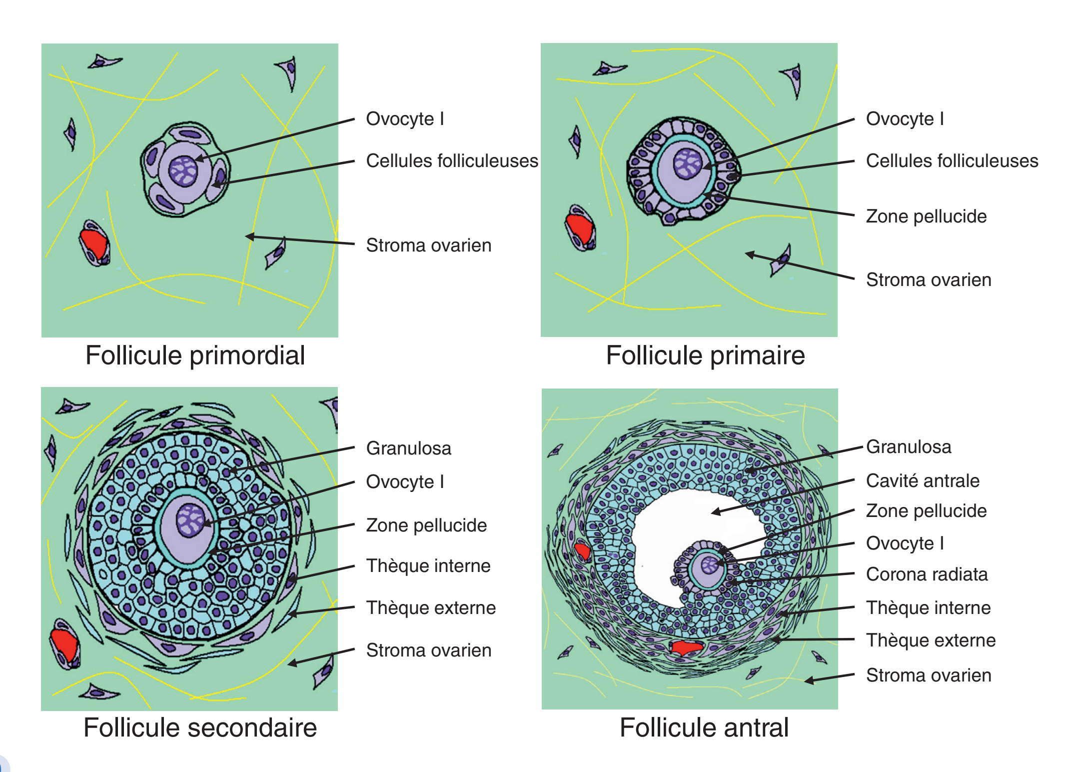



**Figure 8.10**

**Folliculogenèse.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt et Gérard Tachdjian.)*

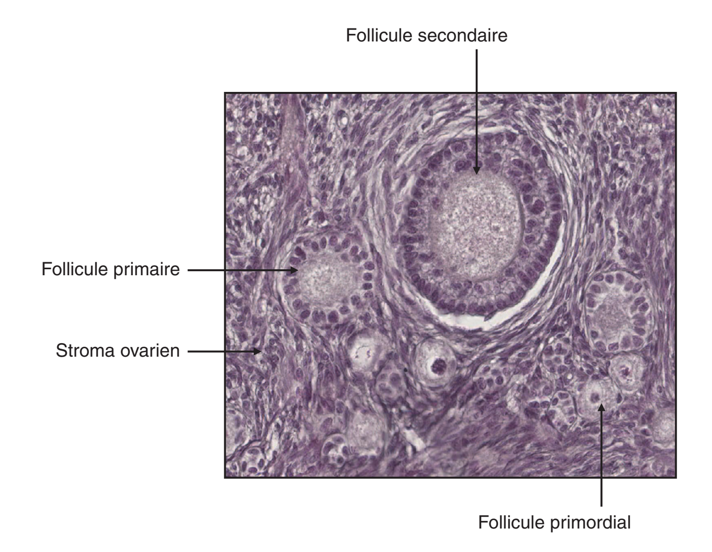



**Figure 8.11**

**Coupe histologique du cortex de l'ovaire.**
*(Source : Gérard Tachdjian.)*

Jusqu'à la puberté, les ovaires ne contiennent que des follicules primordiaux. Après la puberté et la mise en place du cycle menstruel, la folliculogenèse va débuter à partir des follicules primordiaux pour former des follicules primaires, des follicules secondaires et des follicules antraux. La folliculogenèse correspond au développement des follicules du stade primordial au stade de De Graaf.

Dans le follicule primaire, les cellules folliculeuses entourant l'ovocyte I deviennent cubiques (figures 8.10 et 8.11). L'ovocyte est toujours bloqué en première division de méiose. Une membrane glycoprotéique, la zone pellucide, apparaît entre l'ovocyte I et les cellules folliculeuses.

Dans le follicule secondaire, les cellules folliculeuses se multiplient pour former plusieurs couches cellulaires

autour de l'ovocyte I (figures 8.10 et 8.11). L'ensemble des cellules folliculeuses forment la granulosa. Le stroma ovarien qui entoure le follicule se modifie pour devenir la thèque interne. La thèque interne est formée de petites cellules claires à noyau arrondi. L'ovocyte est encore en prophase de première division de méiose.

Dans le follicule antral, des cavités remplies de liquide folliculaire apparaissent entre les cellules de la granulosa (figure 8.10). Les cavités confluent pour former une cavité unique, l'antrum. Une couche fibreuse dénommée thèque externe se constitue autour de la thèque interne. La thèque externe est riche en fibres de collagène et contient des cellules musculaires lisses.

Le follicule préovulatoire correspond au follicule de De Graaf. L'ovocyte I, entouré de cellules de la granulosa, fait saillie dans la cavité antrale. L'ovocyte I avec les cellules folliculeuses qui l'entourent directement forment le complexe cumulo-ovocytaire. La première couche de cellules folliculeuses qui entourent l'ovocyte correspond à la *corona radiata*. Au terme de son développement, le follicule de De Graaf a un diamètre d'environ 2 cm.

Du follicule primaire au follicule mûr, le diamètre de l'ovocyte passe de 40 à 120 μm. Le noyau produit de grandes quantités d'ARN et le cytoplasme est le siège de nombreuses synthèses protéiques.

L'ovogenèse est donc un processus discontinu, débutant pendant la vie intra-utérine, s'interrompant avant la naissance et reprenant à partir de la puberté.

## Ovulation

Un pic de sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) est produit par l'hypophyse 36 heures avant l'ovulation. Sous l'influence de ce pic hormonal, l'ovocyte I, bloqué en fin de prophase, termine la première division méiotique et produit deux cellules haploïdes : l'ovocyte II et le premier globule polaire. L'ovocyte II débute la seconde division méiotique et se bloque au stade de la métaphase. Lorsque l'épithélium ovarien et la zone de la paroi du follicule mature se rompent, le complexe cumulo-ovocytaire est libéré dans la cavité péritonéale et est capté par le pavillon de la trompe (figure 8.12). Après l'ovulation, le follicule déhiscent envahi par les capillaires se transforme progressivement en corps jaune (figure 8.12).

## Corps jaune

Le corps jaune a une fonction endocrine. Le cytoplasme des cellules contient des amas pigmentaires qui leur donnent une couleur jaune, d'où le nom de corps jaune. Les cellules folliculeuses de la granulosa se transforment en grandes cellules lutéales qui sécréteront la progestérone (figure 8.12). Les cellules de la thèque interne se transforment en petites cellules lutéales, qui sécréteront l'œstradiol (figure 8.12).

En l'absence de fécondation, le corps jaune involue. Son involution sera à l'origine de la formation d'une petite cicatrice blanchâtre à la surface de l'ovaire, le *corpus albicans*.

# Trompe utérine

Les trompes utérines sont impliquées dans le transport des gamètes et des embryons. Après l'ovulation, le complexe cumulo-ovocytaire est capté par la trompe utérine (ou infundibulum). C'est à son niveau qu'a lieu généralement la fécondation.

Les trompes utérines sont des conduits musculo-membraneux mesurant 12 cm de longueur. Quatre régions peuvent être distinguées au niveau des trompes utérines, de l'extrémité vers l'utérus : le pavillon de la trompe, l'ampoule tubaire, l'isthme tubaire et le segment intra-mural situé dans l'épaisseur de la paroi utérine.

Les trompes utérines comportent trois tuniques cellulaires, la muqueuse, la musculeuse et la séreuse (figure 8.13). La muqueuse de la trompe est formée d'un épithélium prismatique simple avec des cellules à cils vibratils et des cellules sécrétrices, et d'un chorion contenant des cellules musculaires lisses, des capillaires sanguins et des terminaisons nerveuses. La tunique musculaire est formée de muscle lisse organisé en deux couches circulaire et longitudinale. L'extrémité libre de la trompe, le pavillon, possède une frange faite de prolongements digitiformes. La paroi de l'ampoule tubaire comprend une muqueuse, qui forme de nombreux replis, une musculeuse et une séreuse. Au niveau de l'isthme tubaire, la lumière de la trompe utérine se rétrécit progressivement et les plis de la muqueuse se raréfient.

# Utérus

L'utérus est un organe pelvien situé entre la vessie en avant et le rectum en arrière. L'utérus est un organe musculaire, creux, impair, médian, mesurant 7 cm de long et 4 cm de large. L'utérus comporte une portion dilatée, appelée corps utérin, dont la partie supérieure forme le fond utérin, et une partie cylindrique appelée isthme utérin en continuité avec le col utérin qui s'ouvre dans le vagin.

La cavité utérine est tapissée par la muqueuse utérine, ou endomètre. L'épithélium comporte des cellules ciliées et des cellules sécrétrices. L'aspect de l'endomètre et des glandes utérines est variable selon les phases du cycle

1er globule polaire
Zone pellucide
Ovocyte II
Complexe cumulo-ovocytaire
Corona radiata
Ovocyte II
Petites cellules lutéales
Caillot sanguin
Grandes cellules lutéales
Corps jaune
Granulosa
Thèque interne
Thèque externe
Grande cellule lutéale
Petite cellule lutéale

Figure 8.12

**Ovulation et formation du corps jaune.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt et Gérard Tachdjian.)*

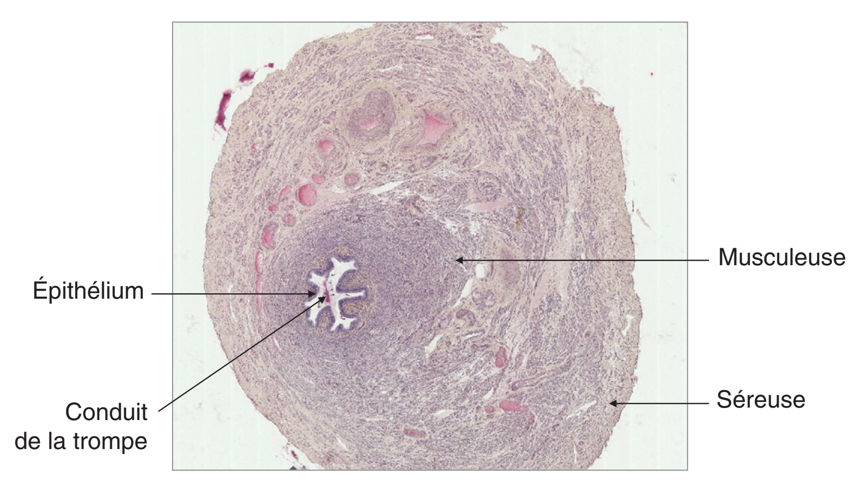



Figure 8.13

**Coupe histologique de la trompe.**
*(Source : Gérard Tachdjian.)*

menstruel. Pendant la phase de prolifération, les glandes utérines s'allongent, deviennent sinueuses (glandes tubuleuses contournées) et sont remplies de glycogène. L'endomètre est irrigué par les artères spiralées. Ces artères subissent des dégénérescences et des régénérations cycliques. Au cours du cycle menstruel, l'épaisseur de l'endomètre varie entre 1 et 7 mm. L'endomètre comprend trois couches cellulaires, la couche compacte, la couche spongieuse et la couche basale. La couche basale est la couche la plus profonde de l'endomètre qui persiste après la desquamation de l'endomètre au cours de la menstruation.

Le myomètre correspond à la partie musculaire de l'utérus. Le myomètre est formé de muscle lisse organisé en tuniques plexiformes. Dans le myomètre, les faisceaux de myocytes sont enchevêtrés sans direction préférentielle. Le myomètre contient de nombreux vaisseaux sanguins.

## Col utérin

Le col utérin comprend deux parties, l'endocol et l'exocol (figure 8.14). L'endocol contient des glandes sécrétant la glaire cervicale. L'exocol est en continuité avec le revêtement épithélial vaginal.

L'endocol a un épithélium simple avec des cellules sécrétrices et des cellules ciliées. L'exocol a un épithélium pavimenteux stratifié. La zone de jonction entre l'exocol et l'endocol correspond à la zone où l'épithélium prismatique bordant le canal endocervical fait place à l'épithélium pavimenteux stratifié de l'exocol.

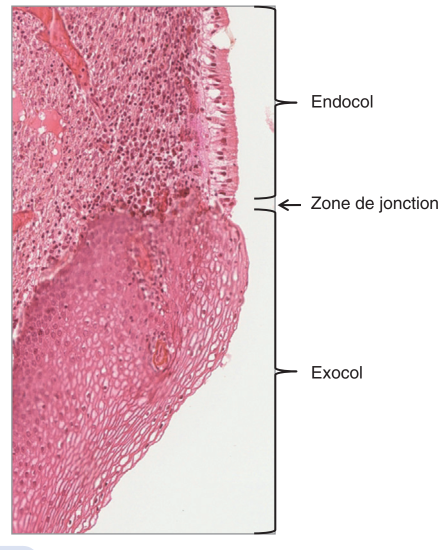



Figure 8.14
**Coupe histologique du col utérin.**
*(Source : Gérard Tachdjian.)*

La glaire cervicale est sécrétée par les cellules de l'endocol. La sécrétion de la glaire cervicale est variable au cours du cycle menstruel (pH, viscosité, composition physico-chimique). En dehors de l'ovulation, la glaire cervicale comporte des protéoglycanes qui forment un réseau dense. Pendant la période d'ovulation, la glaire est abondante, claire et fluide. La qualité de la glaire peut être appréciée par sa filance.

## Vagin

Le vagin est un conduit musculo-membraneux impair et médian mesurant 8 à 9 cm de longueur. Le vagin est constitué de trois couches : une muqueuse, une tunique musculaire et une adventice. La muqueuse vaginale subit des modifications cellulaires au cours du cycle menstruel. La muqueuse vaginale comprend un épithélium vaginal pavimenteux stratifié non kératinisé avec quatre couches cellulaires (couches basale et parabasale, couche moyenne, couche superficielle), et un chorion formé de tissu conjonctif lâche riche en fibres élastiques et très vascularisé (figure 8.15). La tunique musculaire comprend deux couches de cellules musculaires lisses, une couche interne à orientation circulaire et une couche externe à orientation longitudinale.

## Organes génitaux externes féminins

Les organes génitaux externes féminins sont constitués de la vulve avec les glandes de Bartholin (ou glandes vestibulaires principales), les petites lèvres, les grandes lèvres et le clitoris.

La vulve correspond au vestibule du vagin, situé entre les petites lèvres ; il reçoit le méat urinaire et est recouvert d'un épithélium pavimenteux stratifié.

Les glandes de Bartholin sont situées dans le vestibule de part et d'autre du vagin. Ce sont des glandes tubulo-acineuses, hormono-dépendantes. La sécrétion des glandes de Bartholin est muqueuse.

Les petites lèvres sont des replis muqueux revêtus par un épithélium pavimenteux stratifié. Elles comportent de nombreuses glandes sébacées et sudoripares et une riche innervation sensitive.

Les grandes lèvres sont des renflements cutanés et comportent un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé. Elles sont riches sur leur versant externe en follicules pileux, glandes sébacées et sudoripares. Le tissu conjonctif contient des cellules adipeuses.

Le clitoris est un organe érectile recouvert d'un épithélium pavimenteux stratifié.

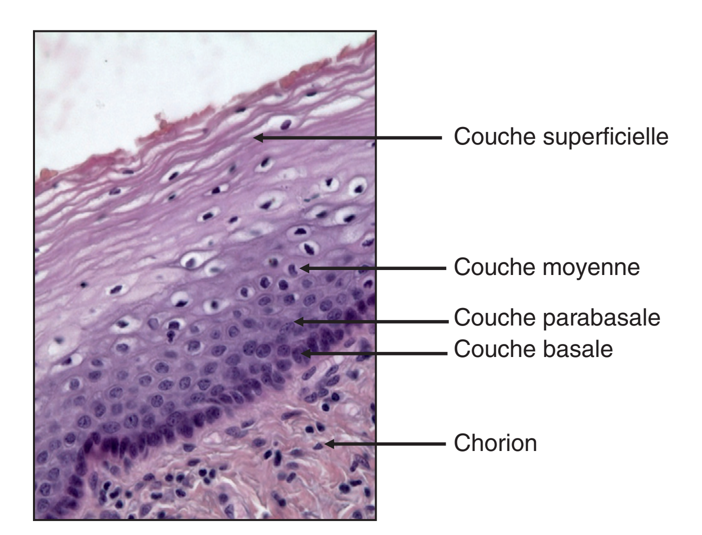



Figure 8.15

**Coupe histologique du vagin.**
*(Source : Gérard Tachdjian.)*

# Histologie des glandes mammaires

La glande mammaire est une glande composée tubulo-alvéolaire apocrine constituée :

- de quinze à vingt lobes contenant des unités glandulaires de sécrétion (alvéoles ou acinus), responsables de l'élaboration du lait ;
- de canaux excréteurs, les canaux galactophores, qui permettent l'acheminement du lait à la surface du mamelon.

La structure histologique de ces glandes varie selon le sexe, l'âge et l'état physiologique.

## Période prépubertaire

Cette période est caractérisée par une croissance et une ramification des canaux galactophores et par une modification du tissu conjonctif avoisinant (figure 8.16A). Les canaux galactophores sont formés d'un épithélium cubique simple entouré de cellules myoépithéliales. Par divisions dichotomiques successives, un canal galactophore commun donne des canaux galactophores intra-lobulaires et des canaux galactophores inter-lobulaires. Cette prolifération des canaux va entraîner une modification en profondeur de la couche conjonctive avoisinante qui va se transformer en tissu conjonctif palléal. C'est un tissu conjonctif lâche tout à fait caractéristique contenant des capillaires, des lymphocytes, des macrophages et des mastocytes. De ce fait, des lobules se dessinent autour des extrémités des canaux galactophores. En parallèle, une couche plus profonde de conjonctif fibreux et dense soutient l'ensemble de ces structures et englobe plusieurs lobules en profondeur en délimitant des lobes. Les lobes et les lobules sont donc respectivement définis par rapport au tissu conjonctif palléal et par rapport au tissu conjonctif fibreux. À l'issue de cette croissance prépubertaire, une vingtaine de lobes par glande mammaire est formée. La ramification des canaux galactophores devient ensuite très importante pour atteindre le 4e ordre de division (figure 8.16B).

Pendant la période prépubertaire, la prolifération des cellules épithéliales est contrôlée (figure 8.17A). Elle est inhibée par l'état même de la matrice extracellulaire. La matrice extracellulaire joue en effet un rôle très important dans la différenciation de la glande mammaire. Les cellules myoépithéliales qui se sont différenciées dans la matrice extracellulaire synthétisent des inhibiteurs de la collagénase. La collagénase n'étant pas active, la matrice extracellulaire est stabilisée et la prolifération des cellules épithéliales également.

## Période pubertaire

Les œstrogènes vont activer la collagénase et déstabiliser la matrice extracellulaire (figure 8.17B). L'inhibition étant levée, les cellules épithéliales se mettent à proliférer.

Pendant la période pubertaire, la prolifération épithéliale est importante. Les canaux excréteurs se divisent activement, le tissu conjonctif devient très abondant et richement vascularisé, il contient de nombreux adipocytes (figure 8.16C). Les canaux déjà bien évolués débouchent dans des zones formant des ampoules élargies, nommées sinus galactophores, qui permettent l'accumulation du lait entre les tétées.

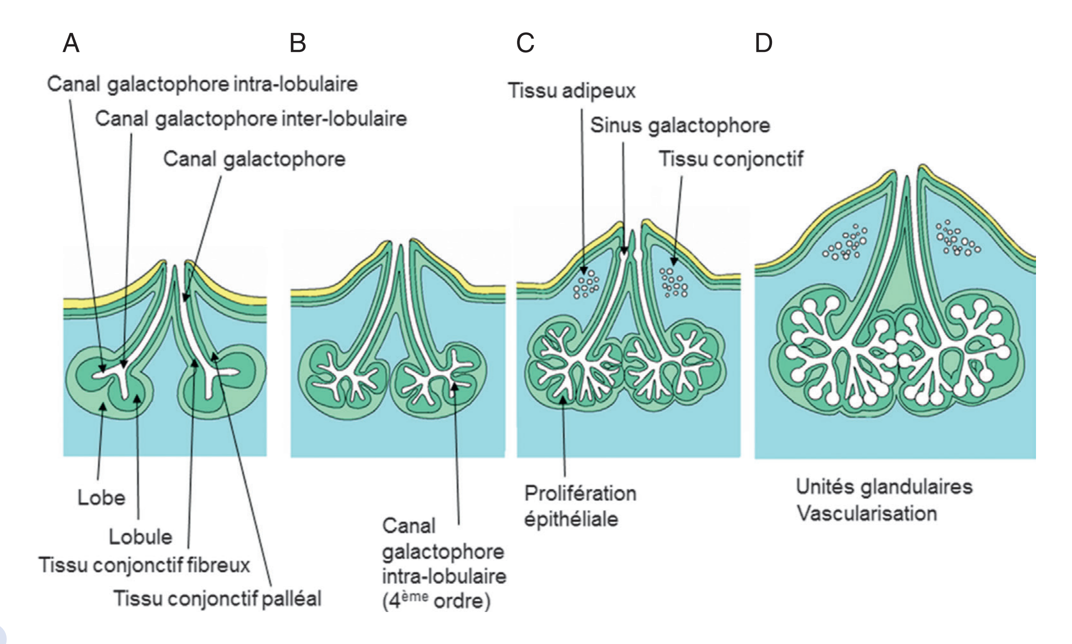



Figure 8.16

**Évolution histologique des glandes mammaires.**

**A.** Formation des lobes et lobules avec les canaux intra-lobulaires et inter-lobulaires (prépuberté). **B.** Formation des canaux intra-lobulaires de 4e ordre (prépuberté). **C.** Formation des sinus galactophores et prolifération épithéliale (puberté). **D.** Formation des unités glandulaires (grossesse).

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

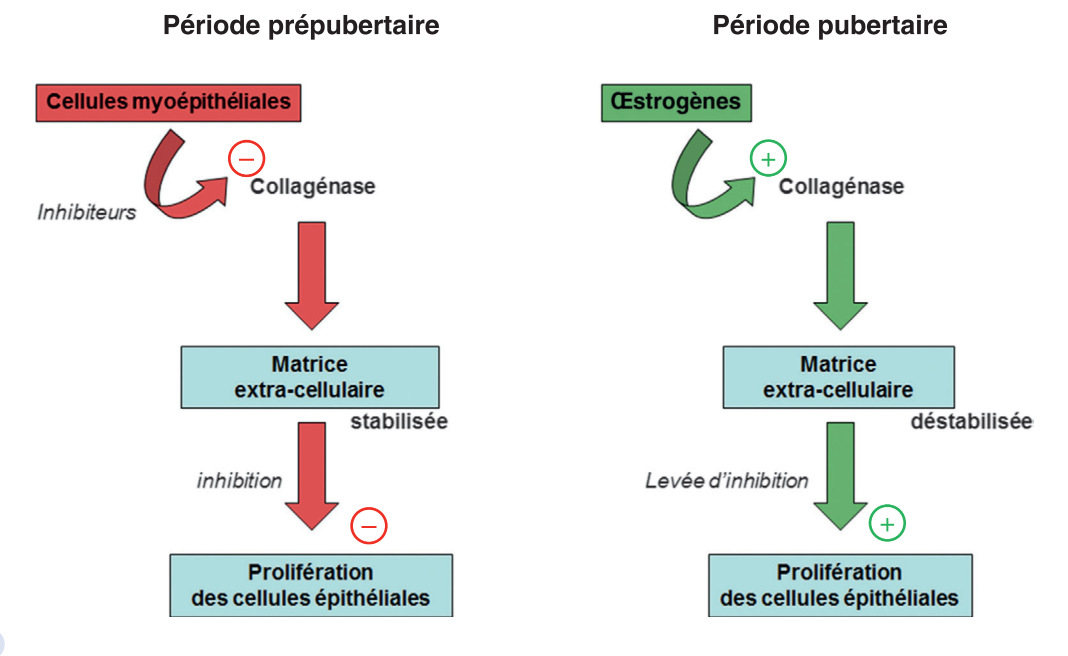



Figure 8.17

**Mécanismes de contrôle de la prolifération épithéliale.**

*(Source : Lucie Tosca.)*

Les sinus galactophores sont bordés par un épithélium stratifié pavimenteux ou stratifié cubique/prismatique.

À la fin de la période pubertaire, la glande mammaire contient un grand nombre d'unités glandulaires et de nombreux canaux galactophores associés (figures 8.16C et 8.18). Ces structures sont entourées par un pannicule adipeux qui forme une enveloppe protectrice contre la chaleur et les chocs, par des *fascias superficialis* et par le grand muscle pectoral.

Le mamelon, qui apparaît peu après la naissance par prolifération du mésenchyme sous-jacent, est une région spécialisée de la peau tapissée par un épithélium

pavimenteux stratifié kératinisé. Il est constitué d'une aréole pigmentée où se trouvent les glandes de Montgomery (glandes sébacées apocrines), des glandes sébacées classiques et des glandes sudoripares. Les glandes de Montgomery sécrètent un lipoïde lubrifiant de composition proche du sébum ainsi qu'une phéromone impliquée dans le guidage du nouveau-né vers le mamelon.

Une fois en place, le sein suit des évolutions différentes entre la phase pré-ovulatoire et la phase post-ovulatoire du cycle ovarien, car les glandes mammaires sont sensibles aux taux d'hormones circulantes (tableau 8.1).

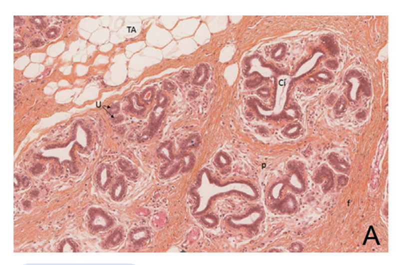
## Grossesse

Pendant les vingt premières semaines de la grossesse, l'action des œstrogènes a pour effet de stimuler la multiplication des canaux galactophores. La progestérone, qui est synthétisée d'abord par le corps jaune puis par le placenta, agit sur les unités glandulaires qui vont devenir de plus en plus nombreuses (figure 8.16D). Le tissu adipeux régresse sous l'action de la progestérone. La vascularisation devient plus abondante, le réseau veineux sous-cutané devient visible sous la surface de la peau.

**Tableau 8.1. Variations morphologiques des glandes mammaires au cours du cycle ovarien**

| | Phase pré-ovulatoire | Phase post-ovulatoire |
|---|---|---|
| Lumières | Fermées | Ouvertes |
| Épithélium | En prolifération | En sécrétion |
| Cellules myoépithéliales | Non vacuolisées | Vacuolisées |
| Tissu conjonctif | Cellulaire | Œdémateux |

(Source : Lucie Tosca.)



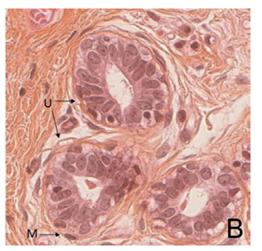




**Figure 8.18**

**Coupe histologique d'une glande mammaire chez la femme adulte.**
**A.** Faible grossissement. **B.** Fort grossissement. Ci, canal galactophore intra-lobulaire ; f, tissu conjonctif fibreux ; M, cellules myoépithéliales ; p, tissu conjonctif palléal ; TA, tissu adipeux ; U, unités glandulaires (acinus).
*(Source : Lucie Tosca)*

À partir du 2e trimestre de la grossesse, c'est une activité sécrétoire qui se met en place avec une différenciation des unités glandulaires. Plusieurs cellules myoépithéliales, localisées entre les cellules épithéliales glandulaires et la lame basale, entourent chaque alvéole. L'expansion des lobules se poursuit. Le volume du sein augmente, le mamelon devient saillant, l'aréole présente une pigmentation très forte par accumulation locale de mélanine. Les glandes de Montgomery sont nombreuses et font saillie. Les cellules glandulaires des alvéoles sécrètent le colostrum au cours des trois premiers jours.

## Lactation

Le colostrum contient des protéines, des oligosaccharides, des sels minéraux, des vitamines, des immunoglobulines et peu de lipides. Le colostrum stimule la flore intestinale du nouveau-né, assure sa défense immunitaire et est un laxatif pour l'élimination du méconium de l'intestin fœtal. Le méconium contient du liquide amniotique, des cellules desquamées et d'autres débris. Au 3e jour après l'accouchement, la sécrétion graisseuse va augmenter et le colostrum va se transformer progressivement en lait.

Le lait contient 87 % d'eau, des sels minéraux, des protéines dont les caséines, du lactose, des lipides (triglycérides), des immunoglobulines sécrétoires et des facteurs antibactériens. Le lait assure une fonction de nutrition mais aussi des fonctions de protection immunitaire — les immunoglobulines A sécrétoires sont spécifiques du tube digestif —, de maturation du système digestif, d'analgésique (grâce aux endomorphines) et permet le contact d'œil à œil entre la mère et l'enfant.

La lactogenèse (montée de lait) est associée à une modification des cellules glandulaires. Pendant la phase de repos, l'épithélium est formé de cellules glandulaires cubiques (figure 8.19A). Ces cellules vont se modifier : sous l'effet de l'insuline, la caséine est synthétisée sous forme conjuguée et, sous l'influence de la prolactine, la biosynthèse des protéines, des lipides et des glucides va être stimulée. Des grains de sécrétions protéiques apparaissent alors au pôle apical des cellules épithéliales (figure 8.19B). Les cellules jointives deviennent de plus en plus hautes. Un développement important des organites intracellulaires (réticulum endoplasmique granulaire, appareil de Golgi supranucléaire, nombreuses mitochondries, grains et vésicules qui s'accumulent au pôle apical) traduit une intense activité. C'est la phase de charge où coexistent deux types de produit

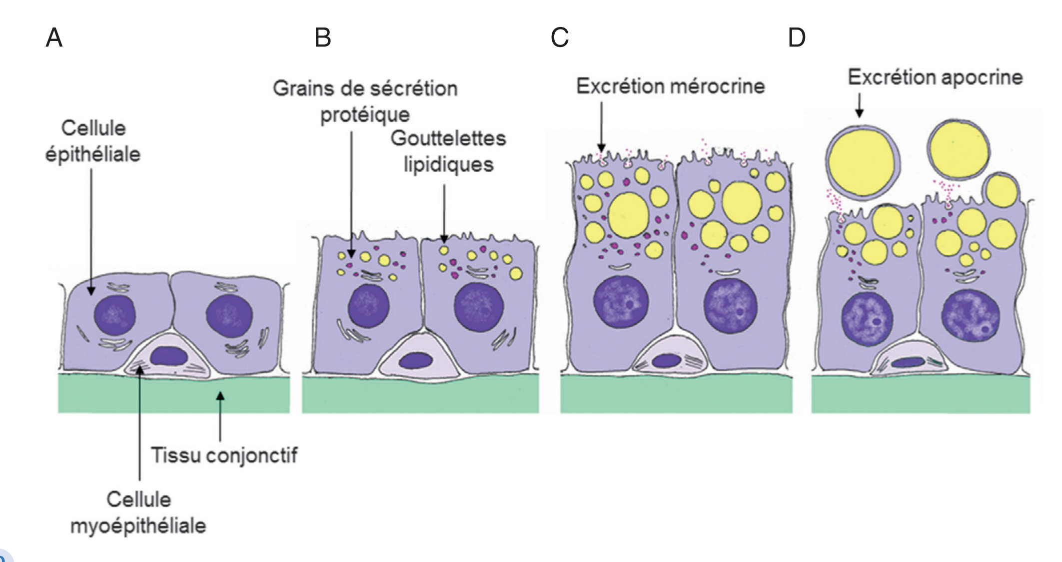



Figure 8.19

**Évolution de l'épithélium glandulaire de la glande mammaire.**
**A.** Phase de repos. **B.** Phase de sécrétion lipidique et protéique. **C.** Phase d'excrétion mérocrine. **D.** Phase d'excrétion apocrine.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

de sécrétion : des grains de sécrétion protéique et de volumineuses gouttelettes lipidiques (figure 8.19B). Les produits protéiques sont excrétés par un mode mérocrine grâce à des vésicules dont les membranes fusionnent avec la membrane plasmique, libérant les produits dans la lumière (figure 8.19C). Les gouttelettes lipidiques fusionnent entre elles. À un certain stade, les gouttelettes soulèvent le relief de l'apex cellulaire en entraînant avec elles une portion de cytoplasme. Ces éléments seront libérés dans la lumière par un mode d'excrétion apocrine (figure 8.19D). Ainsi, 1 à 2 litres de lait sont produits par 24 heures. La sécrétion est asynchrone d'une unité glandulaire à l'autre, ce qui permet une sécrétion de lait en continu.

## Involutions des glandes mammaires

Il existe deux involutions : après la grossesse et après la ménopause.

### Involution post-gestationnelle

Après l'allaitement, la suppression des tétées provoque un arrêt de la production réflexe de prolactine. De fait, le lait s'accumule dans les glandes. Cette accumulation de lait provoque une cascade d'événements et une régression progressive du tissu glandulaire. Le lait contient des facteurs protéiques qui vont inactiver les glandes et les cellules épithéliales entrent en apoptose. Les seins diminuent de volume, cette diminution étant compensée par une augmentation du tissu conjonctif fibreux et du tissu adipeux.

### Involution après la ménopause

La chute hormonale après la ménopause se traduit par une modification des lobules avec une diminution d'un tiers du nombre d'acinus. Les cellules épithéliales s'atrophient et les lumières des canaux galactophores se bouchent. La membrane basale qui soutient ces épithéliums s'épaissit et les cellules myoépithéliales s'hypertrophient. Le tissu conjonctif palléal se transforme en tissu hyalin dense. Il y a altération des fibres de collagène et des fibres élastiques, ce qui provoque un affaissement du sein. La glande mammaire s'enrichit en tissu adipeux.

# Histologie de l'appareil génital masculin

L'appareil de reproduction masculin est composé des deux testicules, des voies génitales excrétrices (épididyme, canal déférent), des glandes annexes (vésicules séminales, prostate, glandes bulbo-urétrales) et du pénis.

## Testicules

Les testicules assurent deux fonctions exocrine (spermatogenèse) et endocrine (hormones androgènes). Les testicules sont des organes pairs situés dans le scrotum en dehors de la cavité abdominale. Les testicules sont reliés à l'épididyme par le *rete testis* et le canal déférent fait suite à l'épididyme (figure 8.20). Les testicules ont une structure ovoïde avec une taille de 4 cm et un poids de 10 à 15 g.

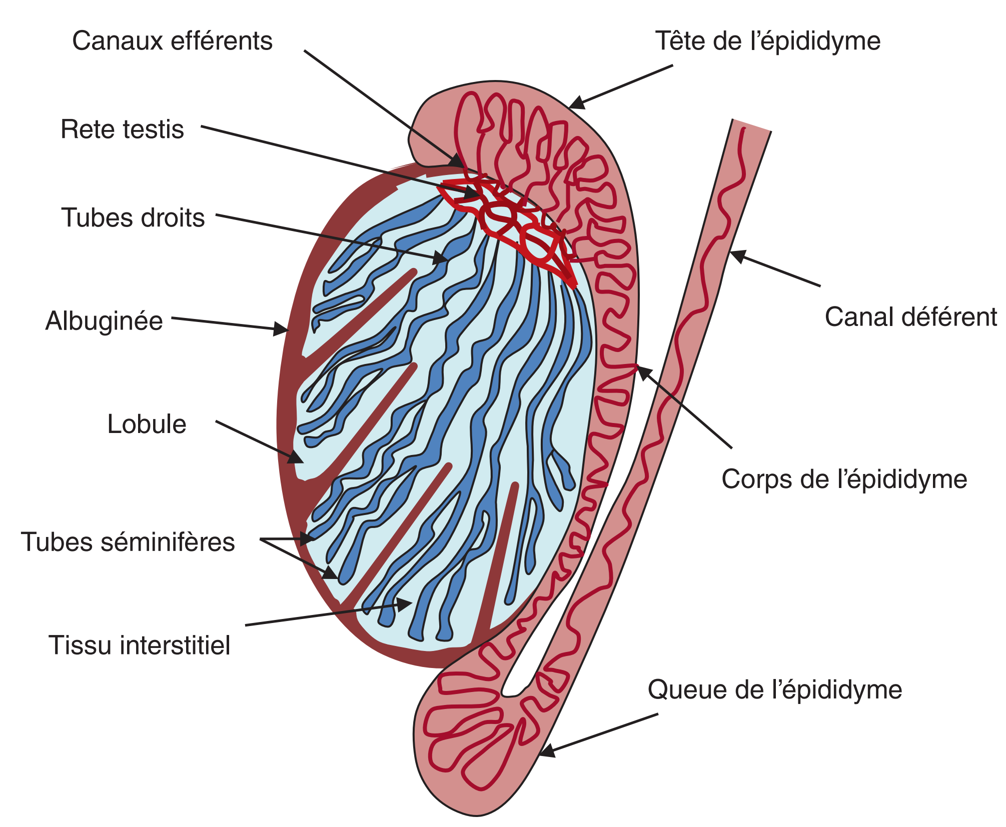



**Figure 8.20**

**Structure du testicule.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

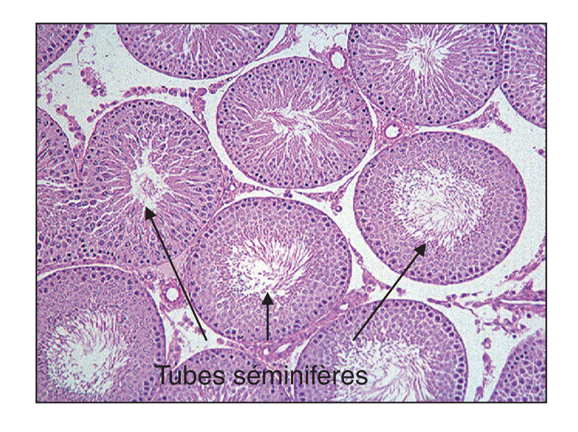
Le testicule est entouré par un tissu conjonctif épais, riche en fibres de collagène, l'albuginée (figure 8.20). C'est une capsule blanche, épaisse et résistante. Les testicules comportent des lobules formés à partir des expansions de l'albuginée. Les lobules sont séparés par des cloisons interlobulaires entre l'albuginée et le corps de Highmore. Il y a 200 à 300 lobules testiculaires. Chaque lobule contient deux à trois tubes séminifères.

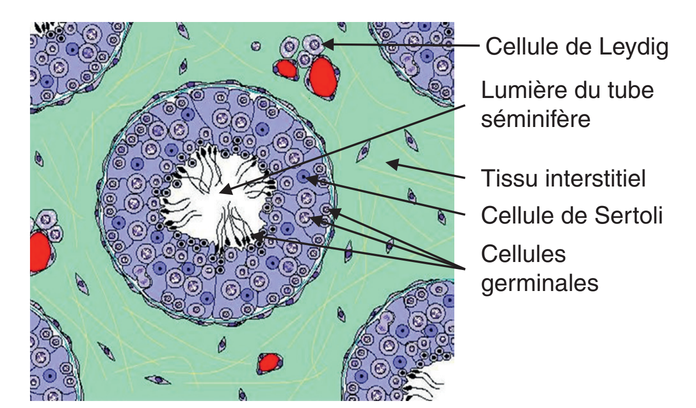
Les tubes séminifères mesurent 30 à 70 cm de longueur et 200 μm de diamètre. Les tubes séminifères s'abouchent dans le *rete testis* par les tubes droits. Les espaces compris entre les tubes séminifères forment le tissu interstitiel (figure 8.21). Les tubes séminifères sont entourés d'une gaine péri-tubulaire contenant des cellules musculaires lisses. Les tubes séminifères contiennent des cellules germinales à différents stades de la spermatogenèse et des cellules somatiques (cellules de Sertoli) (figure 8.21). Les spermatogonies s'observent au niveau de la couche basale des tubes séminifères. Les spermatocytes I au stade pachytène sont reconnaissables à leur volumineux cytoplasme et leur chromatine. Les spermatocytes II sont rarement visibles. Les spermatides et les spermatozoïdes sont situés dans la partie apicale du tube séminifère. Les cellules de Sertoli s'intercalent entre les cellules de la lignée germinale et régulent la spermatogenèse. Elles occupent toute la hauteur du tube séminifère de la lame basale jusqu'à la lumière du tube. Elles sont reliées entre elles par des jonctions cellulaires. Les cellules de Sertoli ont un rôle de soutien et de nutrition pour les cellules germinales. Elles déterminent un compartiment basal et un compartiment adluminal, participant ainsi à la barrière hémato-testiculaire.

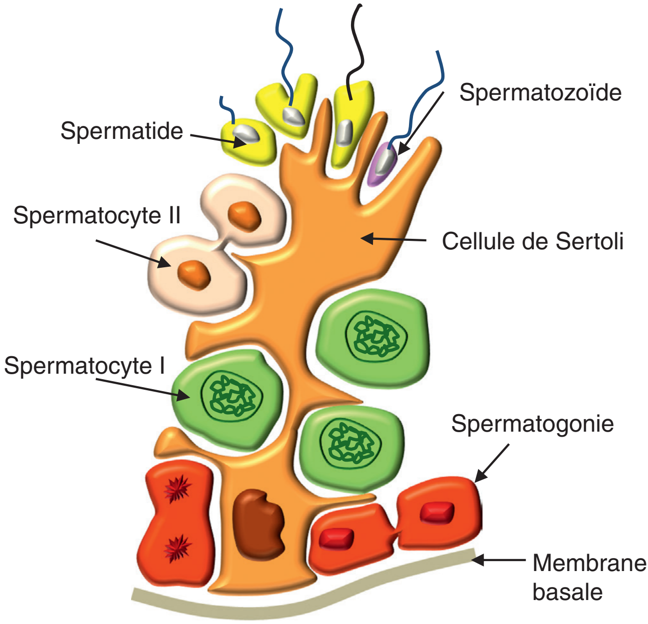
Le tissu interstitiel situé entre les tubules séminifères contient du tissu conjonctif, des vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs. Les cellules du tissu conjonctif sont les fibroblastes, les mastocytes, les macrophages et les cellules de Leydig. Les cellules de Leydig ont une fonction endocrinienne (testostérone). Les cellules de Leydig sont polyédriques avec un noyau arrondi (figure 8.21). Le cytoplasme contient des structures à aspect cristallin, les cristalloïdes de Reinke (figure 8.21).

## Spermatogenèse

La spermatogenèse est l'ensemble des phénomènes qui se produisent au cours de l'évolution de la lignée germinale masculine depuis les spermatogonies jusqu'aux



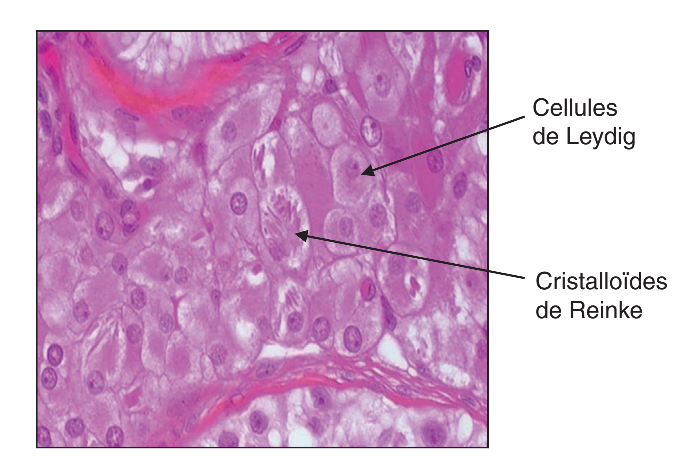




**Figure 8.21**

**Tubes séminifères.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt et Gérard Tachdjian.)*

spermatozoïdes. Elle est réalisée dans la paroi des tubes séminifères des testicules (figure 8.21). Elle débute à la puberté de l'individu et continue jusqu'à sa mort. La spermatogenèse a une durée de 74 jours. La spermatogenèse est un processus de divisions cellulaires (méiose) et d'une différenciation cellulaire (spermiogenèse) et aboutit à la formation de spermatozoïdes potentiellement mobiles et fécondants.

Les spermatogonies sont les cellules souches diploïdes de la spermatogenèse. Elles sont situées à la périphérie de la paroi des tubes séminifères au contact de la membrane basale, dans les espaces qui séparent les cellules de Sertoli. Elles sont arrondies avec un diamètre de 10 à 15 µm. On distingue trois types de spermatogonies en fonction des caractéristiques de leur noyau :

- spermatogonie Ad, à chromatine finement granuleuse dense à aspect sombre (*dark*) ;
- spermatogonie Ap, à chromatine poussiéreuse claire (*pale*) ;
- spermatogonies B, à chromatine formant des gros grains irréguliers.

L'autorenouvellement des spermatogonies est assuré par division mitotique des spermatogonies Ad. Les spermatogonies B sont à l'origine de la formation des spermatocytes de premier ordre ou spermatocytes I.

Les spermatocytes I résultent de la division des spermatogonies B et de leur entrée en prophase de première division méiotique. Les spermatocytes I comportent 46 chromosomes avec deux chromatides.

Les spermatocytes de deuxième ordre, ou spermatocytes II, proviennent de la division des spermatocytes I.

Les spermatocytes II comportent 23 chromosomes avec deux chromatides. Les spermatocytes II ont une existence brève et la seconde division de méiose se produit rapidement. À la fin de la télophase, il y a formation de deux spermatides comportant chacune 23 chromosomes avec une seule chromatide.

Les spermatides sont des petites cellules rondes de 6 à 7 µm de diamètre. La méiose est terminée au stade spermatide. La dernière étape de la spermatogenèse différenciant les spermatides en spermatozoïdes constitue la spermiogenèse. Elle dure environ 23 jours.

## Spermiogenèse

La spermiogenèse est la dernière étape de la spermatogenèse. Lors de cette étape, les spermatides se différencient en spermatozoïdes (figure 8.22). Les spermatides ont un noyau sphérique central avec une chromatine granuleuse. La confluence des vésicules golgiennes est à l'origine de la vacuole pro-acrosomique qui formera l'acrosome à un pôle du noyau. Les deux centrioles migrent à l'autre pôle du noyau. Le centriole proximal ne subit pas de modification. Le centriole distal sera à l'origine de l'axonème du flagelle du spermatozoïde. Le noyau se condense avec une compaction très importante de la chromatine. Le flagelle se forme à partir du centriole distal et s'allonge très rapidement. Les mitochondries s'organisent autour d'une partie du flagelle formant la pièce intermédiaire. Le cytoplasme se place en arrière du noyau et forme un corps résiduel qui sera ensuite éliminé.

## Spermatozoïdes

À la fin de la spermiogenèse, les spermatozoïdes sont des cellules de 60 µm de longueur. Le spermatozoïde est formé d'une tête aplatie, mesurant 4 à 5 µm de long sur 2 à 3 µm de large, contenant le noyau coiffé par l'acrosome, et de la queue, ou flagelle, séparée de la tête par le col et constituée d'une pièce intermédiaire (4 à 5 µm), d'une pièce principale (45 µm) et d'une pièce terminale (1 à 2 µm) (figure 8.23). Les spermatozoïdes sont libérés

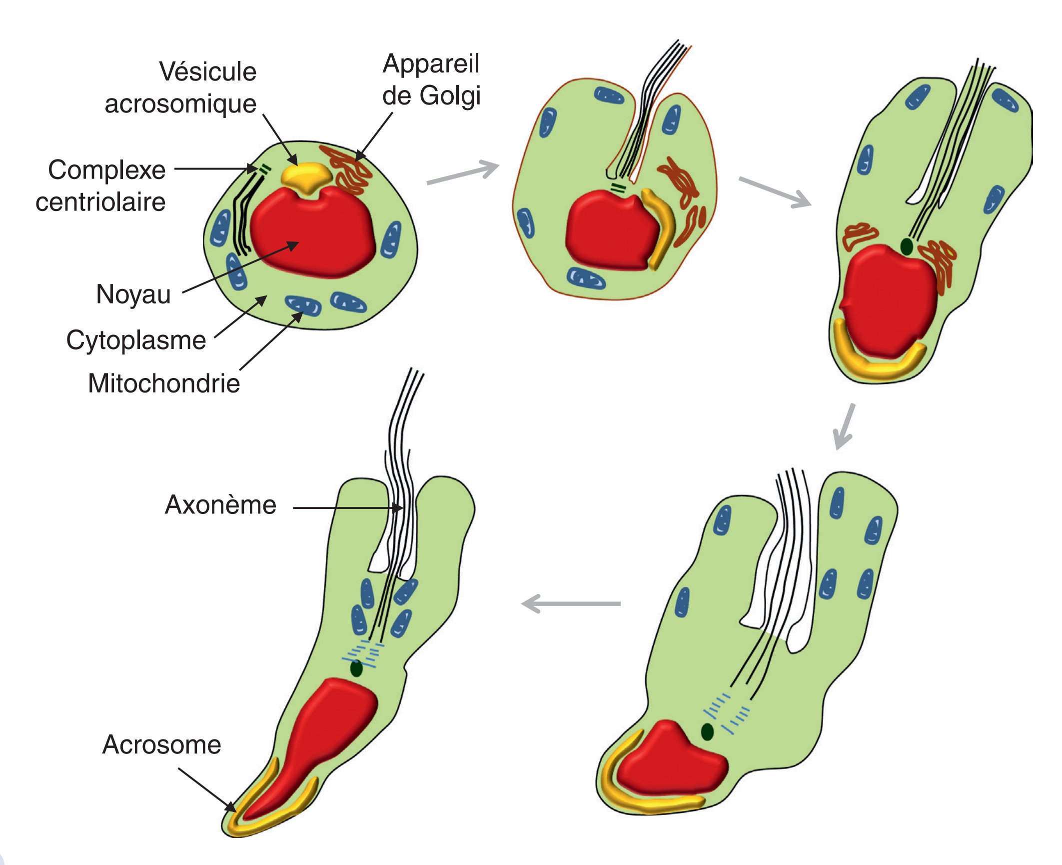
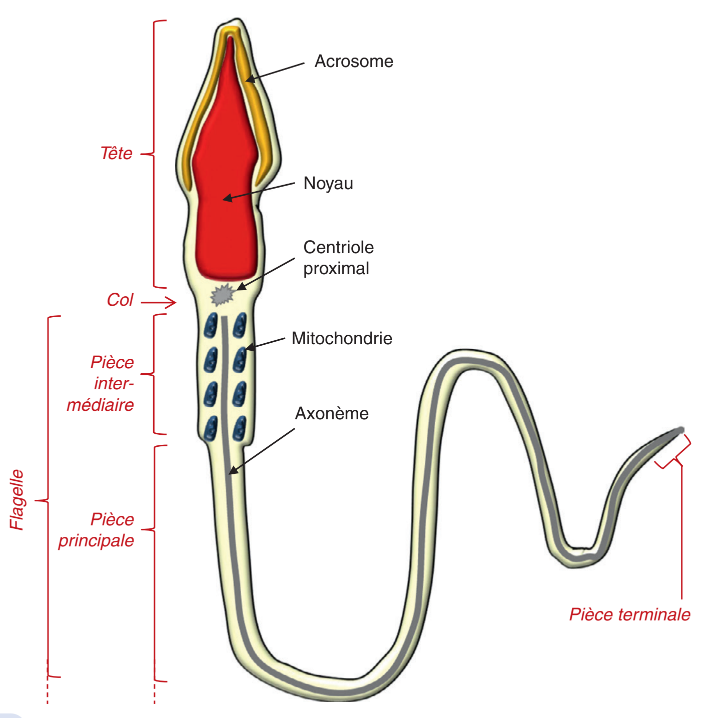



**Figure 8.22**

**Spermiogenèse.**

*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*





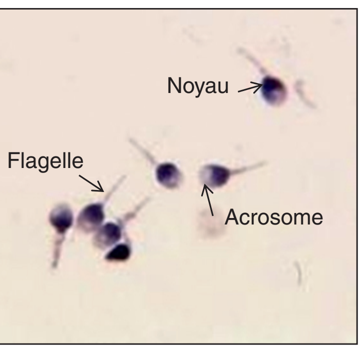




Figure 8.23

**Structure et morphologie des spermatozoïdes.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

dans la lumière du tube séminifère (spermiation). Les spermatozoïdes transitent ensuite dans les tubes droits, le *rete testis*, les canaux efférents jusqu'à l'épididyme. La maturation et le stockage des spermatozoïdes sont réalisés dans l'épididyme.

La production des spermatozoïdes est continue à partir de la puberté jusqu'à la mort. Des ondes continues de spermatogenèse ont lieu constamment au niveau du tube séminifère. La spermatogenèse dure 74 jours.

Les spermatozoïdes subissent une maturation dans l'épididyme correspondant à l'acquisition de la mobilité, l'achèvement de la condensation de la chromatine nucléaire, l'aptitude à reconnaître la zone pellucide et à fusionner avec la membrane ovocytaire. Ainsi, des protéines membranaires sont mises en place au cours de cette maturation dans l'épididyme. Ces protéines membranaires nécessaires à la fécondation sont inhibées avant leur transit dans les voies génitales féminines où se fera la capacitation. Entre les éjaculations, les spermatozoïdes sont stockés dans la queue de l'épididyme. Le volume de l'éjaculat est constitué pour les deux tiers par les sécrétions des vésicules séminales et pour un tiers par les sécrétions de la prostate.

**Pathologie**

## Anomalies du sperme et des spermatozoïdes

Le sperme peut être analysé par le spermogramme et le spermocytogramme. Le spermogramme permet d'analyser le volume de l'éjaculat, le pH, la concentration en spermatozoïdes, le pourcentage de spermatozoïdes mobiles, le pourcentage de spermatozoïdes ayant une forme normale et le pourcentage de vitalité. Lorsque la concentration en spermatozoïdes est inférieure à 15 millions/ml, on parle d'oligozoospermie, et d'azoospermie en l'absence de spermatozoïdes. Lorsque la mobilité des spermatozoïdes est diminuée, on parle d'asthénozoospermie. Le spermocytogramme est l'examen de frottis de spermatozoïdes fixés et colorés. Le spermocytogramme permet d'analyser la morphologie des spermatozoïdes. Dans l'espèce humaine, un grand nombre de spermatozoïdes présentent des anomalies morphologiques de l'acrosome du noyau ou du flagelle. Une augmentation des anomalies de la morphologie des spermatozoïdes correspond à une tératozoospermie. Les anomalies morphologiques peuvent concerner la tête (allongée, amincie, microcéphale, macrocéphale, dupliquée), la pièce intermédiaire (reste cytoplasmique, angulation), le flagelle (absent, court, enroulé, double, isolé). Ces anomalies morphologiques des spermatozoïdes peuvent être isolées ou être associées.

### Voies spermatiques intratesticulaires

Les voies spermatiques intratesticulaires correspondent aux tubes droits et au *rete testis*. Les tubes droits relient les tubes séminifères au *rete testis* (figure 8.24). Le *rete testis* est un réseau de canalicules anastomosés dans le corps de Highmore. Le *rete testis* est constitué de canaux irrégulièrement anastomosés dont la paroi est formée d'un épithélium cubique simple. Les spermatozoïdes quittent les tubes séminifères et sont transportés dans les voies intratesticulaires constituées par les tubes droits et le *rete testis*. Les canaux efférents relient le *rete testis* à l'épididyme (figure 8.24). Il y a dix à douze canaux efférents. L'épithélium des canaux efférents est prismatique pseudo-stratifié, constitué de cellules ciliées et de cellules basales. Le conjonctif contient des cellules musculaires lisses.

## Voies génitales masculines

### Épididyme

L'épididyme fait suite aux canaux efférents. L'épididyme assure des fonctions de transport et de maturation des spermatozoïdes. L'épididyme est un tube d'une longueur de 3 à 6 m extrêmement pelotonné en une structure mesurant 4 à 5 cm. L'épididyme comporte trois segments, la tête, le corps et la queue (figure 8.20). L'épithélium est prismatique pseudo-stratifié avec deux types de cellules, les cellules prismatiques possédant des stéréocils et les cellules basales. Le tissu conjonctif est mince et est entouré par une couche de cellules musculaires lisses. La lumière de l'épididyme contient des spermatozoïdes en cours de maturation. Le stockage des spermatozoïdes est réalisé dans la queue de l'épididyme.

### Canal déférent

Le canal déférent fait suite à l'épididyme et s'abouche au niveau de l'urètre (figure 8.20). C'est un tube rectiligne d'une longueur de 45 cm et d'un diamètre de 2 à 3 mm. Il existe une dilatation du canal déférent avant son arrivée au niveau de la prostate correspondant à la région de l'ampoule. La lumière du canal déférent est étroite. Sa paroi musculaire est épaisse. La paroi comporte trois couches musculaires lisses (longitudinale/circulaire/longitudinale). L'épithélium est prismatique pseudo-stratifié. Le chorion est riche en fibres élastiques.

## Glandes annexes de l'appareil reproducteur masculin

Les glandes annexes de l'appareil reproducteur masculin sont les vésicules séminales, la prostate et les glandes bulbo-urétrales.

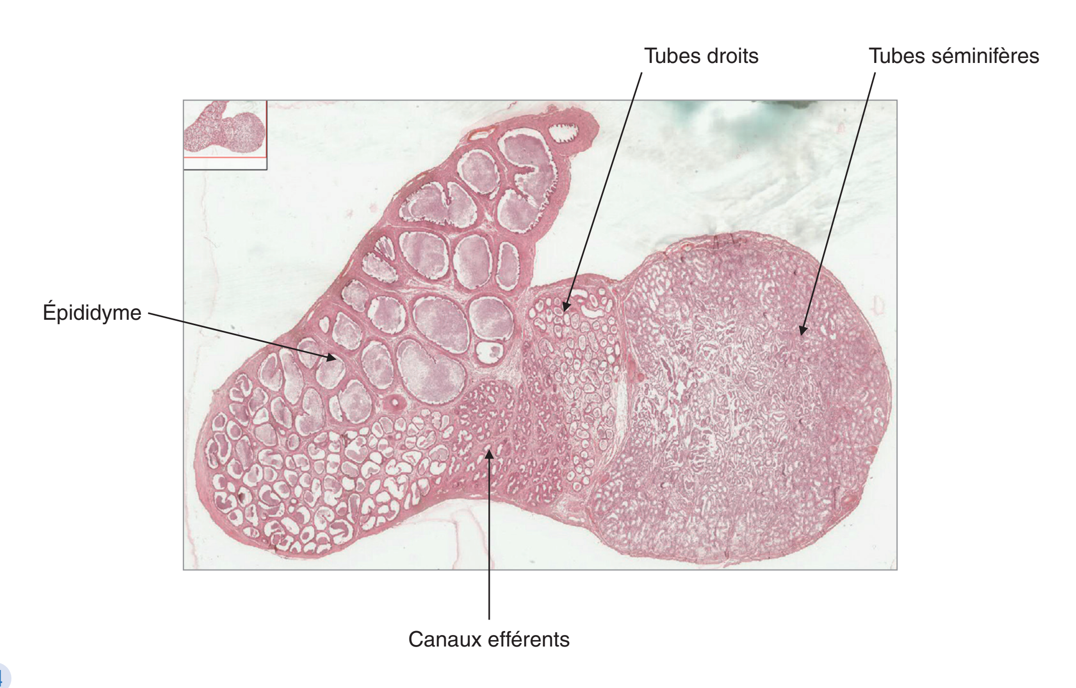



**Figure 8.24**

**Coupe histologique du testicule.**
*(Source : Gérard Tachdjian.)*

### Vésicules séminales

Les vésicules séminales sont des organes pairs de morphologie sacculaire mesurant 5 cm de longueur. Les vésicules séminales sont des glandes exocrines. La muqueuse comprend un épithélium et un chorion fait de tissu conjonctif riche fibres élastiques et des cellules musculaires lisses. L'épithélium est prismatique avec deux types cellulaires, les cellules basales et les cellules principales. Les sécrétions des vésicules séminales sont constituées de fructose, d'électrolytes et de protéines. Les sécrétions des vésicules séminales représentent les deux tiers du volume de l'éjaculat.

### Prostate

La prostate est un organe impair situé sous la vessie. C'est une glande exocrine pesant 20 g. Elle est située au niveau de la portion initiale de l'urètre. Elle est composée de cinquante glandes tubulo-alvéolaires ramifiées. L'épithélium des glandes tubulo-alvéolaires ramifiées est prismatique avec des cellules basales. La glande est entourée d'une capsule fibro-élastique riche en fibres élastiques et en cellules musculaires. Les sécrétions prostatiques contiennent de l'acide citrique, de l'albumine, des phosphatases acides et des ions (Mg, Zn, Ca). La prostate déverse son contenu dans l'urètre par de longs canaux excréteurs. Les sécrétions prostatiques représentent un tiers du volume de l'éjaculat.

### Glandes de Cowper (ou glandes bulbo-urétrales)

Les glandes de Cowper sont des glandes tubulo-alvéolaires paires. Elles s'ouvrent par un conduit excréteur dans le segment initial de l'urètre spongieux. Elles comportent un épithélium muqueux responsable d'une sécrétion mucoïde.

## Pénis

Le pénis et le scrotum constituent les organes génitaux externes de l'homme. Le pénis comporte l'urètre associé à trois organes érectiles, un corps spongieux et deux corps caverneux. Le corps spongieux est médian, en position ventrale, entourant l'urètre ; le corps spongieux correspond à un réseau veineux dense. Les corps caverneux sont localisés dans la partie dorsale du pénis au-dessus de l'urètre ; les corps caverneux sont formés de cavernes comportant des cellules musculaires lisses et des capillaires. Les cavernes sont des espaces sanguins qui se remplissent du sang provenant des artères hélicines lors de l'érection. Les corps caverneux et le corps spongieux forment le tissu érectile du pénis. L'urètre comporte un épithélium prismatique pluristratifié. La peau du pénis est mince et riche en fibres nerveuses sensitives.

## Scrotum

Le scrotum comporte une peau mince et dépourvue de tissu adipeux. La pigmentation est augmentée. Le scrotum contient des glandes sébacées et des glandes sudoripares. Une couche de muscle lisse est située dans le derme.



*L'essentiel à retenir*

- L'appareil reproducteur correspond aux structures de l'organisme impliquées dans la fonction de reproduction. L'appareil reproducteur chez la femme et l'homme comporte les gonades, lieu de formation des gamètes, et le tractus génital, lieu de maturation, de migration et de développement des gamètes et des embryons.
- Le premier stade du développement de l'appareil reproducteur est le développement des gonades indifférenciées en ovaires ou en testicules. Il s'agit du déterminisme sexuel. Ensuite le développement du tractus génital et des organes génitaux externes sera réalisé par le processus de différenciation sexuelle sous le contrôle des hormones produites par le type de gonade présent.
- Les crêtes génitales sont à l'origine des gonades, ovaires chez la femme, testicules chez l'homme.
- Les cellules germinales primordiales prennent naissance dans la paroi de la vésicule ombilicale. Ces cellules migrent ensuite dans les crêtes génitales pour donner les ovogonies chez la femme ou les spermatogonies chez l'homme.
- Jusqu'à la 7$^{e}$ semaine du développement embryonnaire, les gonades sont indifférenciées et ont une structure identique dans les deux sexes.
- Les voies génitales se forment à partir de deux structures embryonnaires, les canaux de Wolff (ou canaux mésonéphrotiques) et les canaux de Müller (ou canaux paramésonéphrotiques). Les canaux de Wolff et les canaux de Müller évoluent différemment dans les deux sexes en fonction de la présence ou de l'absence de la testostérone et de l'hormone antimüllérienne. Les canaux de Müller

seront à l'origine de la formation des trompes, de l'utérus et des deux tiers supérieurs du vagin. Les canaux de Wolff seront à l'origine de la formation des épididymes, des canaux déférents et des vésicules séminales.

- Le développement des organes génitaux externes passe par un stade indifférencié identique dans les deux sexes. Le tubercule génital se développe dans la partie crâniale du sinus urogénital et sera à l'origine du clitoris chez la femme et du pénis chez l'homme. Les replis génitaux et les bourrelets génitaux forment les petites et les grandes lèvres chez la femme et le scrotum chez l'homme.
- Les seins contiennent les glandes mammaires, glandes exocrines apparentées aux glandes sudoripares. Leur fonction principale est d'assurer la production du lait. Les glandes mammaires sont rudimentaires chez l'homme. Chez la femme, elles sont actives et soumises à des modifications morphologiques selon l'état physiologique.
- Les glandes mammaires se forment à partir de deux crêtes mammaires et donneront naissance aux bourgeons mammaires. La prolactine est impliquée dans la régulation hormonale de la glande mammaire.
- L'appareil de reproduction féminin comprend deux ovaires, deux trompes, l'utérus, le vagin et les organes génitaux externes (vulve, clitoris, petites lèvres, grandes lèvres).
- Les ovaires sont constitués d'une région périphérique, le cortex ovarien, et d'une partie centrale, la médullaire. Les ovaires assurent deux fonctions, l'ovogenèse et la synthèse de stéroïdes sexuels. Ces fonctions ovariennes sont variables au cours du cycle menstruel.
- Les trompes utérines sont impliquées dans le transport des gamètes et des embryons.
- L'utérus est un organe pelvien entre la vessie en avant et le rectum en arrière, comportant le myomètre et l'endomètre.
- Le col utérin comprend deux parties, l'endocol et l'exocol. L'endocol contient des glandes sécrétant la glaire cervicale.
- Le vagin est un conduit musculo-membraneux comportant une muqueuse vaginale subissant des modifications cellulaires au cours du cycle menstruel.
- Les organes génitaux externes féminins sont constitués de la vulve avec les glandes de Bartholin, les petites lèvres, les grandes lèvres et le clitoris.
- Les glandes mammaires sont des glandes composées tubulo-alvéolaire apocrine constituée des unités glandulaires de sécrétion responsables de l'élaboration du lait, et de canaux excréteurs, les canaux galactophores, qui permettent l'acheminement du lait à la surface du mamelon.
- L'appareil de reproduction masculin est composé des deux testicules, des voies génitales excrétrices (épididyme, canal déférent), des glandes annexes (vésicules séminales, prostate, glandes bulbo-urétrales) et du pénis.
- Les testicules assurent deux fonctions exocrine (spermatogenèse) et endocrine (hormones androgènes). Les testicules sont des organes pairs situés dans le scrotum.
- Les tubes séminifères contiennent des cellules germinales à différents stades de la spermatogenèse et des cellules somatiques (cellules de Sertoli).
- L'épididyme assure des fonctions de transport et de maturation des spermatozoïdes.
- Le canal déférent fait suite à l'épididyme et s'abouche au niveau de l'urètre.
- Les glandes annexes de l'appareil reproducteur masculin sont les vésicules séminales, la prostate, et les glandes bulbo-urétrales.
- Le pénis et le scrotum constituent les organes génitaux externes de l'homme. Le pénis comporte l'urètre associé à trois organes érectiles : un corps spongieux et deux corps caverneux.

## ENTRAÎNEMENT 8 **QCM**

### QCM 1

Les canaux de Müller sont à l'origine de la formation :

**A** Des ovaires.
**B** Du clitoris.
**C** Des trompes.
**D** De l'utérus.
**E** Des glandes de Bartholin.

### QCM 2

Le vagin :

**A** Est un conduit musculo-membraneux.
**B** Est irrigué par les artères spiralées.
**C** Comporte des cellules musculaires lisses.
**D** Sécrète la glaire cervicale.
**E** Comporte un épithélium pavimenteux stratifié.

### QCM 3

Les trompes se forment à partir :

**A** Des crêtes génitales.
**B** Du sinus urogénital.
**C** Des canaux de Wolff.
**D** Des canaux de Müller.
**E** Du tubercule génital.

### QCM 4

Quel est le type de gonade présent chez un embryon 45,X à la 6e semaine du développement embryonnaire ?

**A** Ovaire.
**B** Testicule.
**C** Ovotestis.
**D** Bandelette fibreuse.
**E** Gonade indifférenciée.

### QCM 5

La glaire cervicale est sécrétée par :

**A** Les grandes cellules lutéales.
**B** Les petites cellules lutéales.
**C** Les cellules de la muqueuse de l'isthme tubaire.
**D** Les cellules des glandes de Bartholin.
**E** Les cellules de l'épithélium de l'exocol.

### QCM 6

Concernant le follicule primaire :

**A** L'ovocyte est bloqué en prophase de deuxième division méiotique.
**B** Les cellules folliculeuses ont une morphologie aplatie.
**C** Il comporte une cavité antrale excentrée.
**D** La zone pellucide est présente.
**E** Il est localisé dans la région corticale de l'ovaire.

### QCM 7

Concernant la zone médullaire de l'ovaire :

**A** Le tissu conjonctif est dense.
**B** La vascularisation est assurée par les artères spiralées.
**C** Elle contient les corps jaunes qui ont involué.
**D** C'est la zone de stockage des follicules primordiaux.
**E** Elle est en continuité avec la trompe utérine.

### QCM 8

Concernant la trompe utérine :

**A** C'est un conduit musculo-membraneux.
**B** Elle a une longueur de 6 cm chez l'adulte.
**C** La muqueuse de l'ampoule tubaire comporte de nombreux replis.
**D** Elle comporte des fibres musculaires lisses.
**E** L'épithélium comporte des cellules ciliées et des cellules sécrétrices.

### QCM 9

Concernant l'évolution de la glande mammaire pendant la grossesse :

**A** Les unités glandulaires s'hypertrophient.
**B** Le réseau veineux sous-cutané régresse.
**C** Le tissu adipeux s'hypertrophie.
**D** L'aréole se pigmente.
**E** Les glandes de Montgomery régressent.

### QCM 10

La polymastie :

**A** Correspond à la présence de bourgeons mammaires surnuméraires.
**B** Peut être ectopique.
**C** Peut s'observer chez l'homme.
**D** Peut être associée au syndrome de Klinefelter.
**E** Involue à la puberté.

Chapitre 9

# Appareil locomoteur

PLAN DU CHAPITRE

# Tissu osseux

Le tissu osseux a une double origine embryologique. Le squelette axial, comprenant la colonne vertébrale et les côtes, provient du sclérotome. Le squelette appendiculaire, constitué par les membres, dérive du mésoblaste des lames latérales. Les os du squelette axial et du squelette appendiculaire se forment par ossification endochondrale à partir d'une maquette cartilagineuse. Les os peuvent aussi se former directement à partir du mésenchyme par ossification endoconjonctive; c'est le cas des os de la face et du crâne. Le tissu osseux apparaît pendant la vie fœtale puis évolue en suivant la croissance de l'enfant et, enfin, se remanie continuellement chez l'adulte. Il existe deux mécanismes, l'ossification primaire et l'ossification secondaire.

## Développement du tissu osseux

### Développement du squelette axial

Au 20e jour du développement, le mésoblaste est développé et se décompose en mésoblaste axial (à l'origine de la chorde), mésoblaste para-axial, mésoblaste intermédiaire et mésoblaste latéral (figure 9.1A). Le mésoblaste latéral se clive en somatopleure et en splanchnopleure, délimitant le cœlome interne, ébauche des cavités de l'organisme (péritoine, plèvre et péricarde). À la fin de la 3e semaine du développement, le mésoblaste para-axial se segmente pour former quarante-deux paires de somites, structures transitoires. Les somites sont à l'origine de la formation du

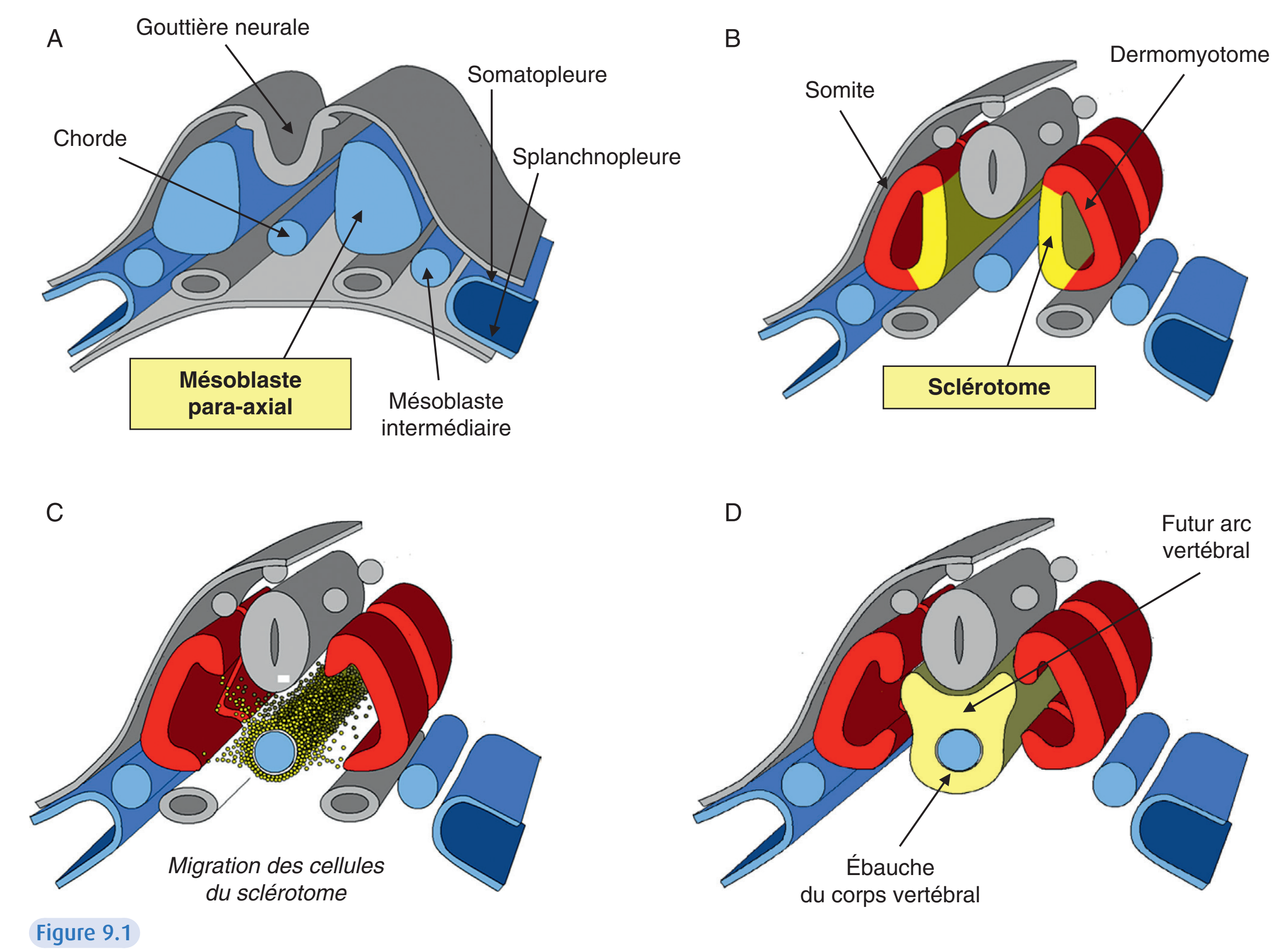



Figure 9.1

**Développement du squelette axial, sections transversales.**
**A.** Fragmentation du mésoblaste, embryon à 20 jours de développement. **B.** Évolution du mésoblaste para-axial en dermomyotome et sclérotome. Embryon à 21 jours de développement. **C** et **D.** Migration des cellules du sclérotome, formation de l'ébauche du corps vertébral et de l'arc vertébral (28e jour du développement).
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

dermomyotome et du sclérotome (figure 9.1B). Le dermomyotome donne le dermatome et le myotome (cf. chapitre 6 « Peau et annexes cutanées » et *infra* « Développement des cellules musculaires striées squelettiques »).

Le sclérotome dérive des cellules les plus proches du tube neural. Il formera le squelette axial incluant vertèbres et côtes. Les cellules de la portion ventrale du sclérotome migrent autour de la chorde pour former l'ébauche des corps vertébraux (figure 9.1, C et D). Les cellules de la portion dorsale du sclérotome entourent le tube neural pour former l'ébauche de l'arc vertébral et du processus épineux (future apophyse épineuse). La portion latérale du sclérotome forme les côtes et le processus transverse vertébral (futures apophyses transverses) (figure 9.2A).

Au cours de la 5e semaine du développement, des condensations mésenchymateuses latérales nommées processus costaux des vertèbres s'allongent au niveau de la région thoracique pour former les côtes (figure 9.2, B et C).

Les articulations séparant côtes et vertèbres se mettent en place à la fin de la 6e semaine (figure 9.2D).

# Développement des membres

## Formation du bourgeon mésenchymateux

La morphogenèse des membres se déroule entre la 4e et la 8e semaine du développement. La formation du squelette appendiculaire se fait à partir de la somatopleure. Sous l'induction des somites, un bourgeon mésenchymateux se soulève dans la somatopleure au niveau des futurs membres (figure 9.3A). Les bourgeons des membres apparaissent au cours de la 4e semaine du développement sous la forme de quatre excroissances. Les bourgeons des membres supérieurs apparaissent à 24 jours en regard des somites cervicaux inférieurs C5–C8 et ceux des membres inférieurs à 28 jours en regard des somites lombaires inférieurs L3–L5.

Le bourgeon de membre comprend un axe mésenchymateux (mésoblaste) muni d'une coiffe ectoblastique (ectoblaste) (figure 9.3B). L'axe mésenchymateux est à l'origine de diverses structures : derme, hypoderme, os, cartilage, tendon et ligament. Le revêtement ectoblastique quant à lui donne l'épiderme du membre et les annexes cutanées.

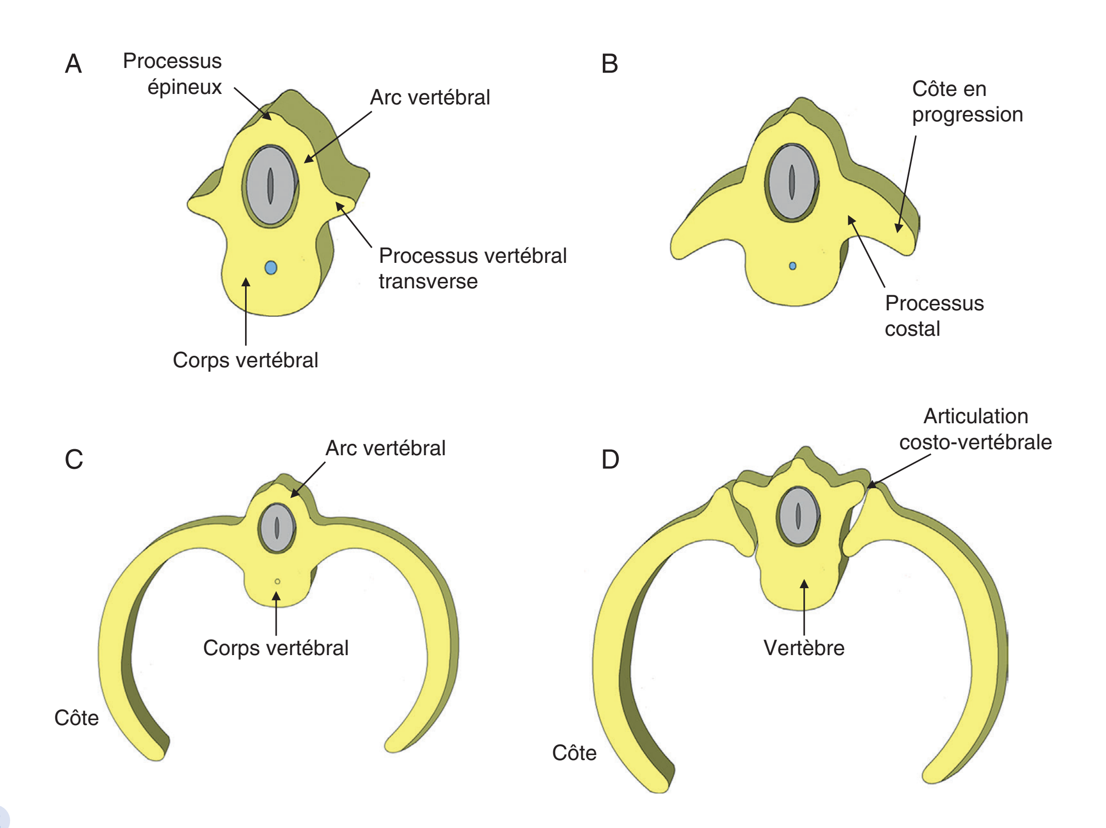



Figure 9.2

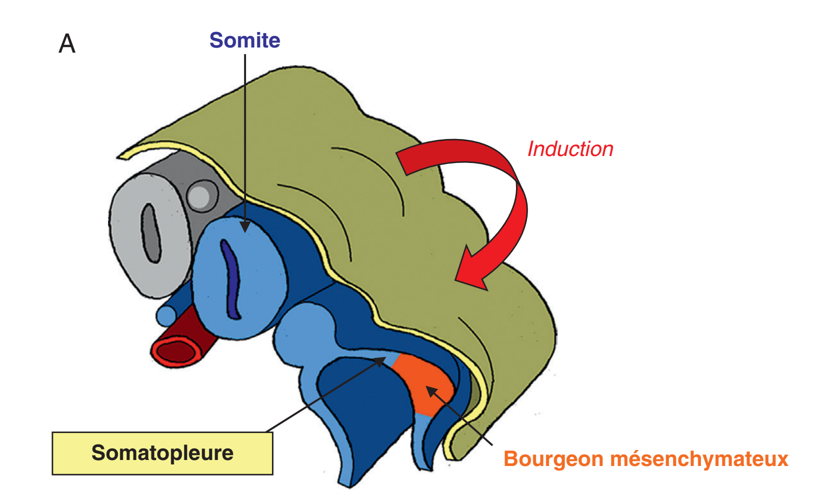
**Formation des vertèbres et des côtes dans la région thoracique, sections transversales.**
**A.** Mise en place du corps vertébral, 5e semaine du développement. **B.** Allongement des processus costaux, 5e semaine du développement. **C.** Formation des côtes, 38e jour du développement. **D.** Mise en place des articulations costo-vertébrales, séparation des côtes et des vertèbres, 40e jour du développement.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

## Formation de la crête ectoblastique apicale

L'axe mésenchymateux induit la différenciation de l'ectoblaste à l'apex du bourgeon. Il en résulte un épaississement en forme de crête, la crête ectoblastique apicale (CEA), centre signalisateur du développement du membre (figure 9.3C). Le facteur paracrine FGF8 (*Fibroblast Growth Factor 8*) produit par la CEA est responsable de la croissance en longueur du bourgeon de membre par la stimulation des divisions cellulaires au sein du mésenchyme sous-jacent. Par induction, la CEA stimule la croissance du bourgeon de membre le long de l'axe proximo-distal (figure 9.3C). Dans la zone de progression distale, les cellules mésenchymateuses se divisent rapidement et ne se différencient qu'après avoir quitté cette zone (figure 9.3D).

## Condensation mésenchymateuse et chondrification

Les os des membres se forment par ossification endochondrale, c'est-à-dire à partir d'une ébauche cartilagineuse. Ainsi, les os des membres se chondrifient dans un premier temps et l'ossification se réalisera ensuite. À la 5e semaine du développement, le mésenchyme axial du bourgeon se condense le long du grand axe du bourgeon de membre, c'est la condensation mésenchymateuse (figure 9.3E). La portion condensée du mésenchyme axial est à l'origine du squelette proximal du membre. La 6e semaine du développement marque le début de la formation du cartilage, ou chondrification (figure 9.3E). Les chondrocytes (cellules du cartilage) se différencient au sein du mésenchyme en réponse à des facteurs de croissance dont le TGFβ (*Transforming Growth Factor β*).



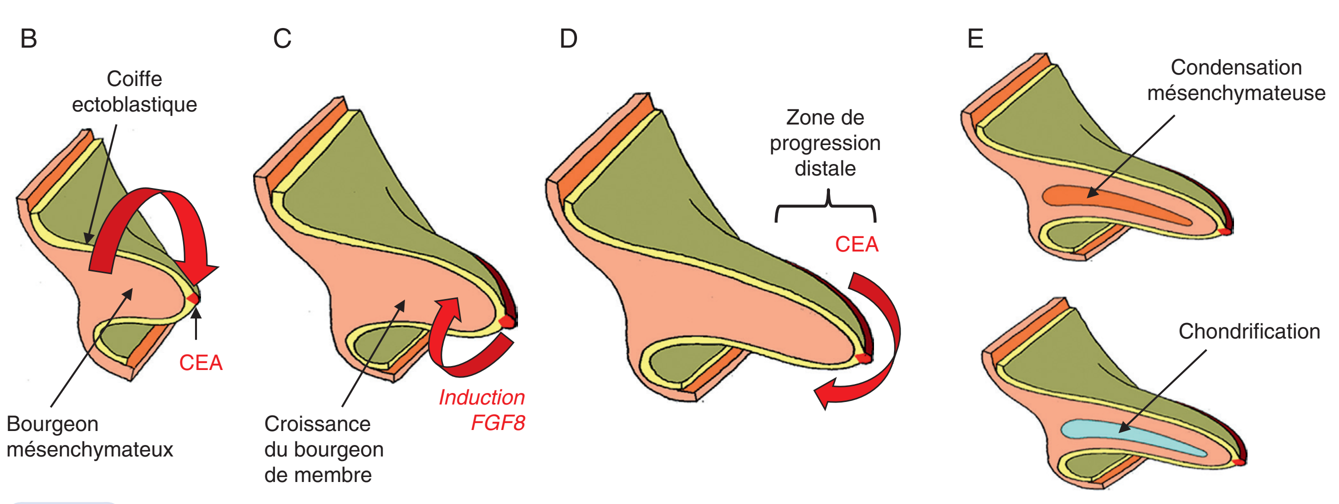




Figure 9.3

**Développement des membres : coupes transversale (A) et longitudinales (B à E).**
**A.** Formation du bourgeon mésenchymateux dans la somatopleure sous l'induction des somites. **B.** Formation de la crête ectoblastique apicale (CEA). **C.** Croissance du bourgeon de membre. **D.** Zone de progression distale. **E.** Condensation mésenchymateuse et chondrification.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

## Détermination des axes

Le bourgeon de membre formé se différencie selon trois axes (figure 9.4A) :

- axe proximo-distal : axe propre du membre orienté de la ceinture scapulaire/pelvienne au bout des doigts ; il est sous la dépendance du facteur FGF8 ;
- axe céphalo-caudal ou antério-postérieur : orienté du pouce (extrémité crâniale) au 5e doigt (extrémité caudale) ; il est sous la dépendance du facteur shh (*sonic hedgehog*) secrété par la zone d'activité polarisante (activité de détermination des doigts), région mésenchymateuse située dans la partie caudale du bourgeon ;
- axe dorso-ventral : délimite le compartiment des muscles extenseurs et le compartiment des muscles fléchisseurs ; la mise en place de l'axe est sous le contrôle de signaux émanant du mésenchyme puis de l'ectoderme, tels que Wnt7a (*Wingless-type MMTV integration site family, member 7a*).

### Exemple de la formation du bras

Les éléments squelettiques des membres se constituent à partir d'une condensation mésenchymateuse, prenant l'aspect d'une colonne le long de l'axe du bourgeon de membre (figure 9.4B1). Les précurseurs cartilagineux des os des membres se forment par chondrification au sein de la condensation mésenchymateuse, constituant le blastème cartilagineux.
La portion condensée du mésenchyme s'isole puis une chondrification s'installe au niveau de l'ébauche de l'humérus (figure 9.4B2). Un blastème cartilagineux, ébauche de cartilage, progresse aux dépens de la condensation mésenchymateuse pour former le squelette proximal (figure 9.4B3). Les ébauches du radius et de l'ulna à l'extrémité distale du bourgeon se condensent ensuite et s'individualisent pour former le squelette distal (figure 9.4B3).

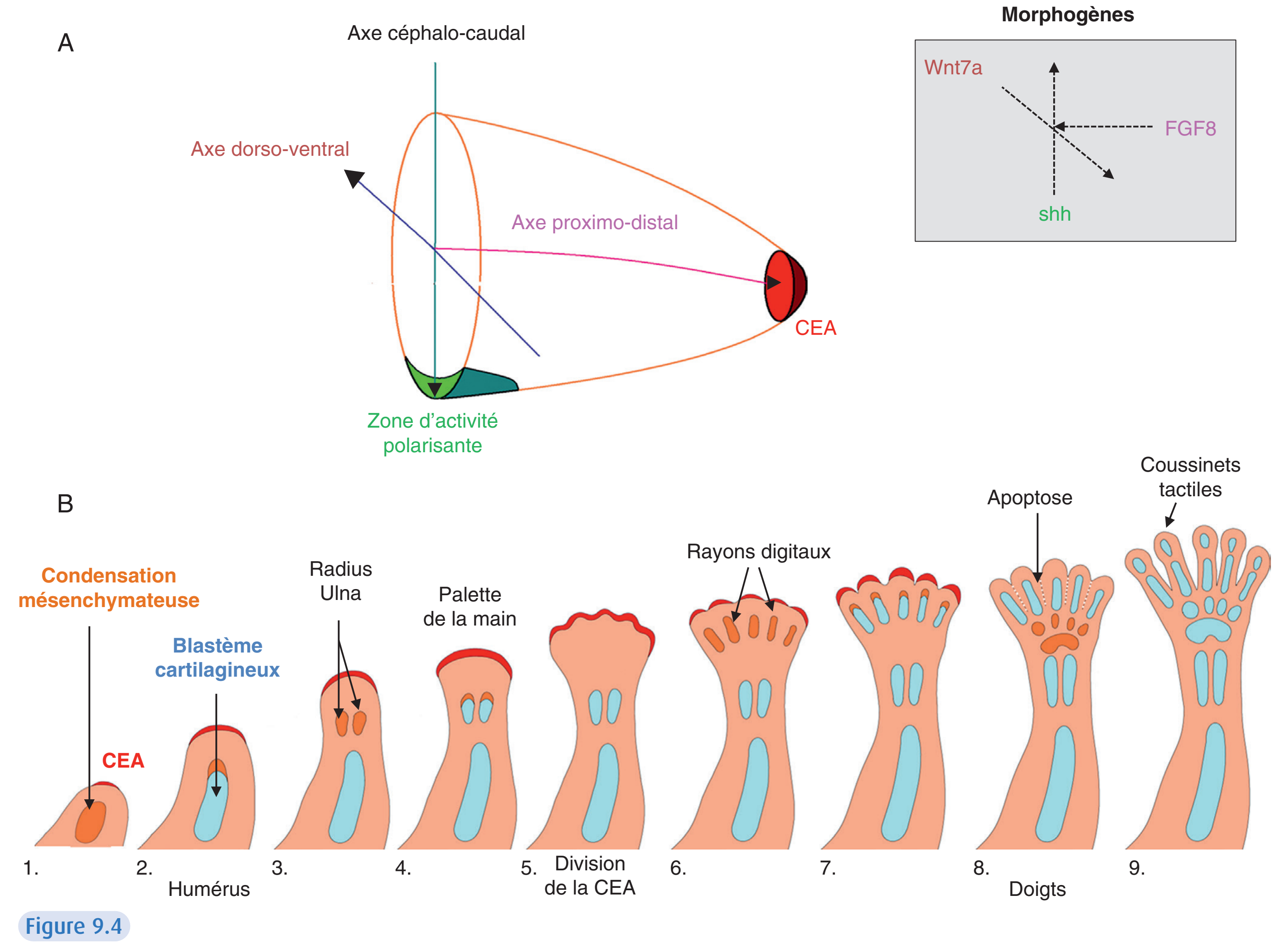



Figure 9.4

**Évolution du bourgeon de membre.**
**A.** Détermination des axes du membre. Le sens du gradient des morphogènes est inverse à celui des axes. **B.** Développement du membre supérieur : séquence des événements.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

Au 33e jour du développement, le bourgeon s'allonge et se développe à son extrémité pour former une structure aplatie, la palette, ébauche de la main (figure 9.4B4). À ce stade, la chondrification commence dans le radius et l'ulna.
Au 37e jour du développement, l'humérus, le radius et l'ulna sont en place, leur chondrification est terminée. Simultanément, les divisions cellulaires sont actives dans la CEA (figure 9.4B5). Les rayons digitaux, épaississements radiaires de la plaque digitale, apparaissent au 38e jour à l'emplacement des futurs os des doigts (condensation mésenchymateuse, figure 9.4B6). Les rayons digitaux se chondrifient, les blastèmes cartilagineux apparaissent (figure 9.4B7). Les sillons interdigitaux séparant les ébauches cartilagineuses des doigts apparaissent au niveau de la palette par apoptose des cellules mésenchymateuses (figure 9.4B8). Au 52e jour, les doigts sont individualisés, ils ont développé des renflements distaux (les coussinets tactiles) et les os de la main sont en place : carpes et métacarpes (squelette de la paume de la main) et phalanges (squelette des doigts) sont formés (figure 9.4B9). Au 56e jour, les régions des membres inférieurs et supérieurs sont bien isolées. Les ébauches endochondrales sont mises en place.
L'ossification de ces ébauches cartilagineuses aura lieu entre les 8e et 12e semaines du développement par ossification endochondrale.

## Rotation des membres

Initialement, les membres se développent selon un plan frontal, ce qui définit la face dorsale (ébauche des muscles extenseurs) et la face ventrale (ébauche des muscles fléchisseurs) de chaque bourgeon (figure 9.5A). Les bourgeons des membres supérieurs et inférieurs vont subir une rotation depuis le plan frontal initial vers un plan à peu près para-sagittal. De fait, ils pivotent autour de leur grand axe au cours des 7e–8e semaines du développement (figure 9.5B). Le coude va pointer latéralement (rotation latérale) et le genou ventralement (rotation médiale). Ainsi, les extenseurs qui se trouvaient sur la face dorsale se retrouvent sur la face latérale (bras) ou sur la face ventrale (cuisse). Ces rotations ont pour conséquence de tordre en spirale le plan de segmentation rectiligne de l'innervation du membre (figure 9.5C). Cette torsion est plus marquée pour le membre inférieur. Il en résulte une distribution en hélice des dermatomes, aires de la peau innervées par les fibres nerveuses sensitives.

**Anomalies du développement**

## Défauts du développement des membres

Il existe une grande variété de défauts des membres chez l'Homme.

### Hypocroissance (hypoplasie)

#### Achondroplasie

Maladie autosomique dominante (un cas pour 25 000 naissances vivantes) due à des mutations du gène *FGFR3* (*Fibroblast Growth Factor Receptor 3*) codant un récepteur transmembranaire impliqué dans la régulation de la croissance en longueur des os longs. C'est la forme la plus courante de nanisme qui se manifeste par une rhizomélie (raccourcissement atteignant les racines des membres), une hyperlordose, une brachydactylie et une macrocéphalie avec front proéminent et hypoplasie de la partie moyenne du visage.

#### Amélie

Maladie autosomique récessive caractérisée par l'absence de membres supérieurs et par des membres inférieurs très peu développés.

#### Phocomélie

Déficience de la partie proximale du membre (pieds ou mains rattachés au tronc par des segments proximaux rudimentaires). Il en résulte un membre court anormalement constitué.

#### Micromélie

Nanisme avec atteinte de tous les segments de membre, contrastant avec le développement normal du tronc.
Des anomalies du développement des membres dues à la thalidomide, un tératogène administré comme sédatif dans les années cinquante aux femmes enceintes au cours du premier trimestre de la grossesse, ont été rapportées. Ces exemples d'hypocroissances des membres résultent de l'interférence de la thalidomide avec la voie FGF8.

### Hypercroissance

#### Gigantisme

Excès de croissance concernant 40 cas sur 1 000 000 de naissances. Des tumeurs de l'hypophyse sont à l'origine d'une sécrétion exagérée d'hormone de croissance.

#### Macrodactylie

Développement excessif des doigts et des orteils (un ou plusieurs). Les doigts apparaissent plus longs et plus larges. C'est une malformation extrêmement rare.

### Défaut de duplication

#### Polydactylie

Présence de doigt ou partie de doigt surnuméraire résultant d'une anomalie de la segmentation du membre. La polydactylie a souvent un caractère familial se transmettant avec une expressivité et une pénétrance variables selon le mode autosomique dominant. Elle peut être associée à d'autres anomalies squelettiques ou viscérales.

**Dysplasie**

**Agénésie des doigts**
Absence de formation des doigts.

**Syndactylie**
Soudure plus ou moins complète des doigts ou des orteils entre eux. Une origine génétique est fréquente.

**Sirénomélie**
Anomalie fœtale sévère résultant d'une fusion des membres inférieurs dits en « sirène » avec ou sans ébauche rudimentaire du pied.

# Ossification

Le tissu osseux apparaît pendant la vie fœtale puis évolue en suivant la croissance de l'enfant et, enfin, se remanie continuellement chez l'adulte. Il existe deux mécanismes, l'ossification primaire et l'ossification secondaire.

## Ossification primaire

Pendant la période fœtale, un processus d'ossification primaire se met en place au sein d'un tissu conjonctif ou cartilagineux. Le tissu osseux primaire n'est pas encore fonctionnel. Il est plexiforme et non lamellaire (absence de lamelles osseuses). L'ossification à partir d'un territoire conjonctif est nommée ossification endoconjonctive. À partir d'un territoire cartilagineux, elle porte le nom d'ossification endochondrale (figure 9.6).

À l'origine, une maquette cartilagineuse de forme ovoïde se met en place (figure 9.7). Ce cartilage est entouré d'un périchondre, tissu conjonctif spécialisé, où les fibroblastes se différencient en profondeur en chondroblastes. Les chondroblastes se transforment alors en chondrocytes. Au 40e jour du développement, un foyer d'ossification endochondral se forme au centre de la maquette (figure 9.7). Un second foyer d'ossification, périchondral, entourant l'os à la manière d'un petit anneau se forme ensuite autour du premier foyer. Au cours de l'évolution de l'os long, l'ossification primaire est donc de type endochondrale au centre et endoconjonctive en périphérie dans le périchondre.

### Ossification primaire endoconjonctive (figure 9.7A)

L'ossification primaire endoconjonctive est marquée par la formation d'une virole osseuse, anneau rigide qui va imposer le modelage de la maquette cartilagineuse et, en conséquence, la forme définitive de l'os. Les cellules mésenchymateuses du périchondre se différencient sous l'influence de facteurs génétiques en ostéoblastes qui synthétisent une matrice osseuse. La matrice osseuse emprisonne progressivement les ostéoblastes qui se transforment en ostéocytes : c'est l'apposition ostéoblastique. La matrice osseuse stimule en retour la différenciation des cellules mésenchymateuses. Ce processus se déroule au niveau de la diaphyse de l'os et s'étend ensuite vers les futures épiphyses. Le périchondre évoluera en périoste.

### Ossification primaire endochondrale (figure 9.7B)

Simultanément, un foyer d'ossification diaphysaire évolue au centre de la diaphyse. Le processus débute par une hypertrophie des chondrocytes (agrandissement des

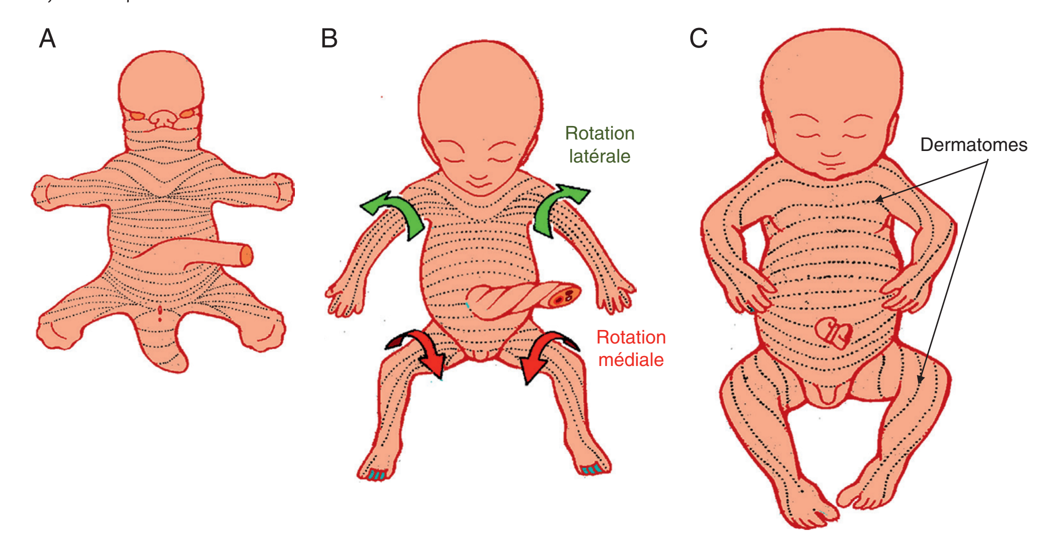



Figure 9.5
**Rotation des membres (6e–8e semaines du développement embryonnaire).**
**A.** Développement initial dans le plan frontal. **B.** Rotation en direction latérale et médiale. **C.** Configuration en hélice des dermatomes.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

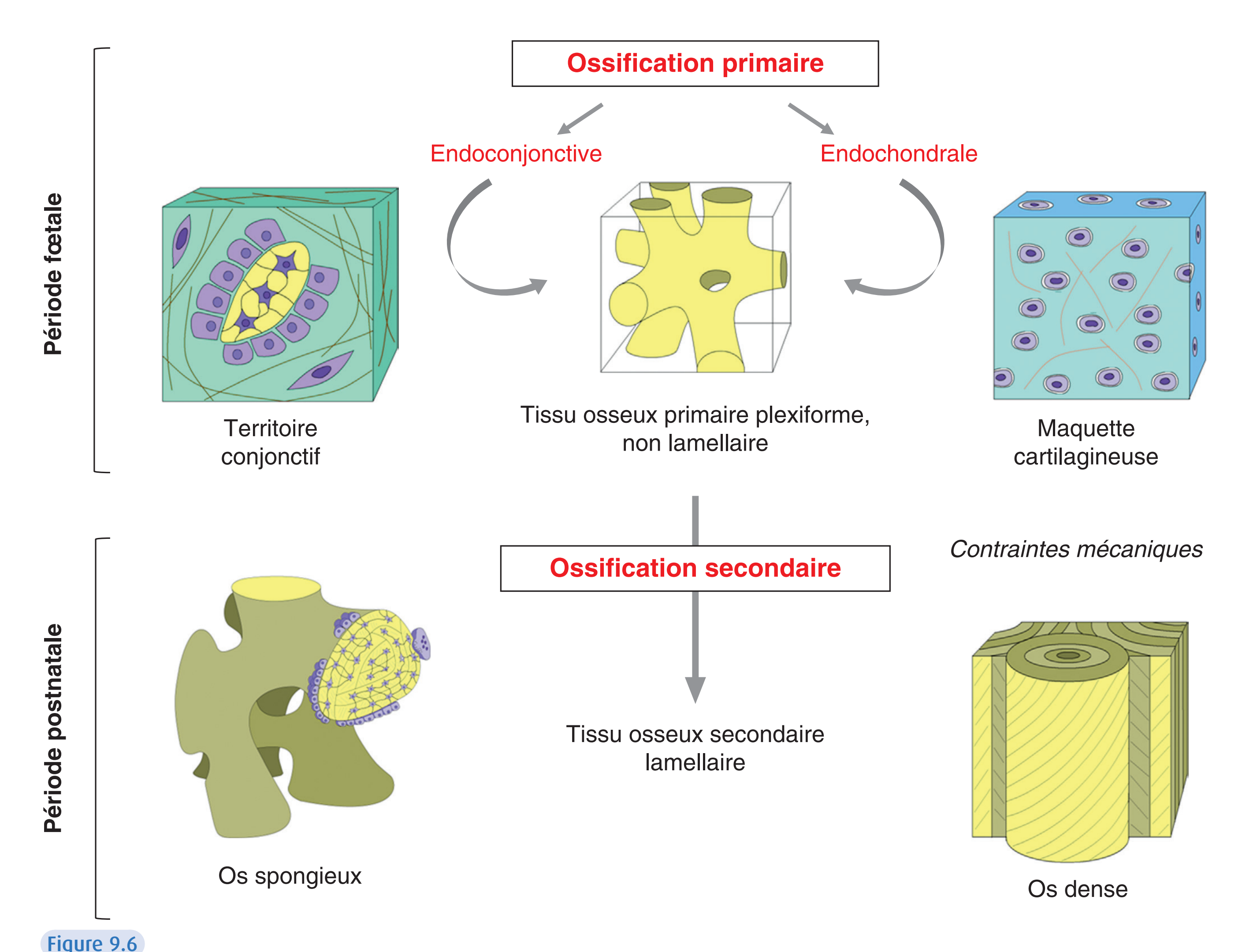



**Figure 9.6**

**Processus d'ossifications primaire et secondaire : définitions.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

chondroplastes). Ils élaborent la phosphatase alcaline provoquant une calcification du cartilage. Les chondrocytes hypertrophiés stimulent la croissance de l'épithélium vasculaire par l'intermédiaire du VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), ce qui provoque la pénétration d'un bourgeon conjonctivo-vasculaire au centre de la matrice cartilagineuse. Cette vascularisation provoque l'apoptose des chondrocytes hypertrophiés. Le bourgeon conjonctivo-vasculaire véhicule des monocytes qui vont quitter le compartiment sanguin et fusionner pour former les chondroclastes, cellules géantes multinucléées détruisant le cartilage calcifié (résorption chondroclastique). Il en résulte la formation d'une première cavité médullaire. Le foyer d'ossification endochondral devient le foyer de calcification diaphysaire.

L'ossification primaire endochondrale est donc un processus réactionnel entre deux tissus : un tissu cartilagineux calcifié dans la zone des chondrocytes hypertrophiés et le bourgeon conjonctivo-vasculaire.

Les chondrocytes hypertrophiés synthétisent l'IHH (*Indian Hedgehog*), qui stimule la maturation des ostéoblastes et donc l'apposition ostéoblastique. L'IHH stimule également la prolifération des chondrocytes qui se trouvent dans la zone chondrogène fertile et favorise leur hypertrophie. Les chondrocytes hypertrophiés élaborent le VEGF qui active le chimiotactisme des ostéoblastes vers le cartilage calcifié.

## Progression des fronts de calcification d'un os long

Le foyer de calcification diaphysaire au centre (ossification endochondrale) et le foyer d'ossification périchondral en périphérie (ossification endoconjonctive) évoluent différemment (figure 9.8A). Le front de calcification du foyer diaphysaire se propage dans toutes les directions (croissance anisotropique), alors que le foyer périchondral, qui concerne la formation de la virole osseuse, se propage vers les extrémités épiphysaires

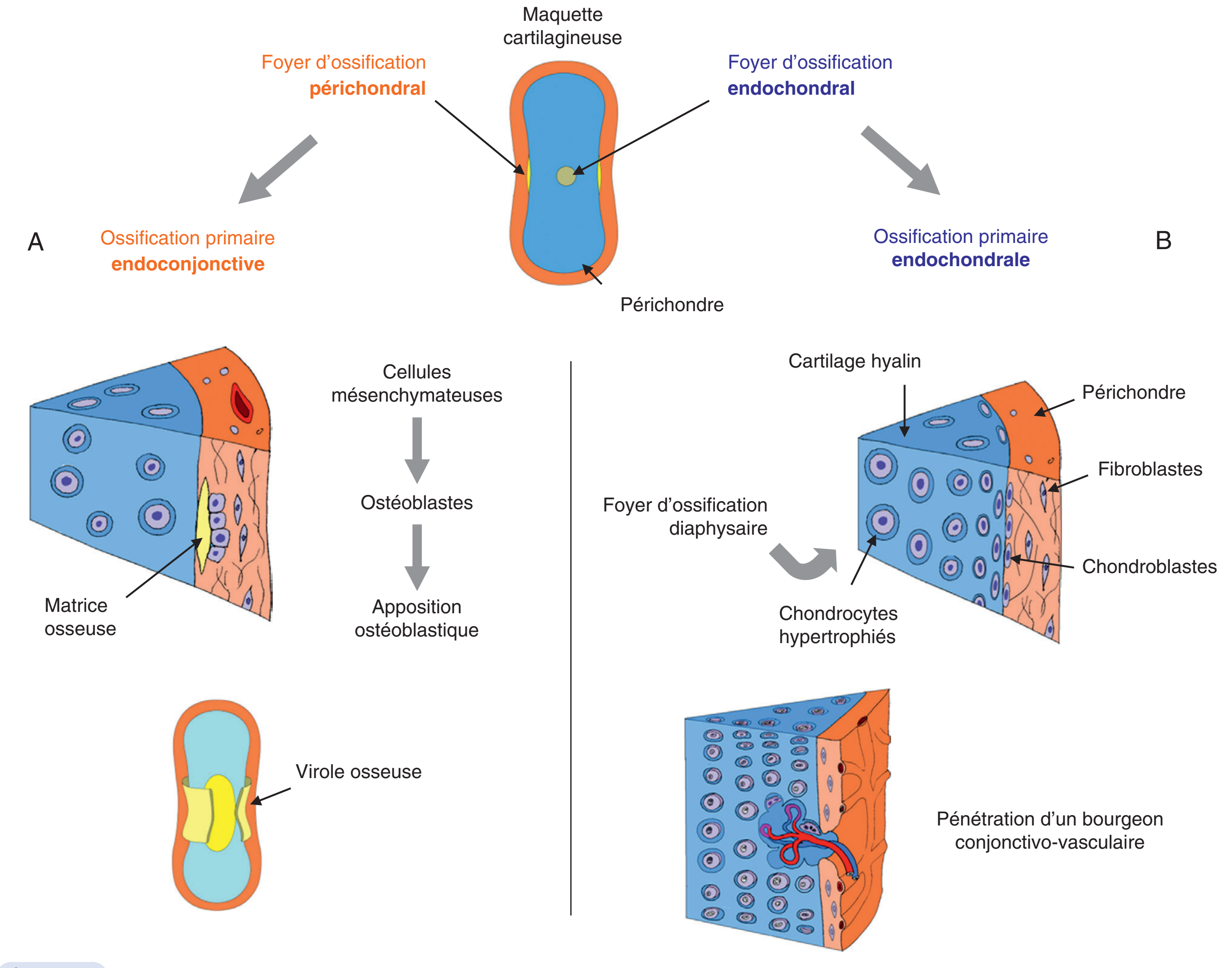



**Figure 9.7**

**Les deux foyers de l'ossification primaire (40e jour du développement).**
**A.** Ossification primaire endoconjonctive, formation de la virole osseuse. **B.** Ossification primaire endochondrale, pénétration d'un bourgeon conjonctivo-vasculaire.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

(croissance isotropique) (figure 9.8B). Ces deux fronts se rencontrent finalement et le front diaphysaire va perdre son anisotropie pour être contraint à se propager vers les épiphyses (figure 9.8C). Il est à noter que le front périchondral devance toujours le front diaphysaire. La mise en forme de l'os résulte donc d'une contrainte qui est donnée par les vitesses de propagation des deux fronts. Le cartilage calcifié va être remplacé progressivement par de l'os primaire (figure 9.8D).

Le processus d'ossification qui se déroule d'abord au centre de la diaphyse va se faire ensuite au centre des épiphyses (figure 9.8E). Les foyers d'ossification épiphysaires ne sont pas contraints (absence de virole) donc la progression se fait dans toutes les directions, ce qui donne une forme sphérique aux extrémités de l'os. Au centre des épiphyses, un processus à l'identique prend place : les chondrocytes deviennent hypertrophiés, synthétisent la phosphatase alcaline provoquant une calcification du cartilage. Après la naissance, au cours de la 3e semaine du développement, une pénétration conjonctivo-vasculaire dans ce cartilage calcifié se produit (figure 9.8F). Cette invasion vasculaire permet une résorption chondroclastique puis l'apposition ostéoblastique.

## Croissances en longueur et en épaisseur

Le cartilage sérié ou cartilage de conjugaison se met en place lors de la croissance de l'os en longueur (figures 9.9 et 9.10). Il se situe entre la diaphyse et l'extrémité épiphysaire (métaphyse). Les chondrocytes sont disposés en groupes isogéniques axiaux. Ils se différencient, s'hypertrophient, agrandissent leur chondroplaste et calcifient le cartilage. Le plancher des logettes très agrandies constitue une zone fragile qui va céder sous la pression de la progression des bourgeons conjonctivo-vasculaires.

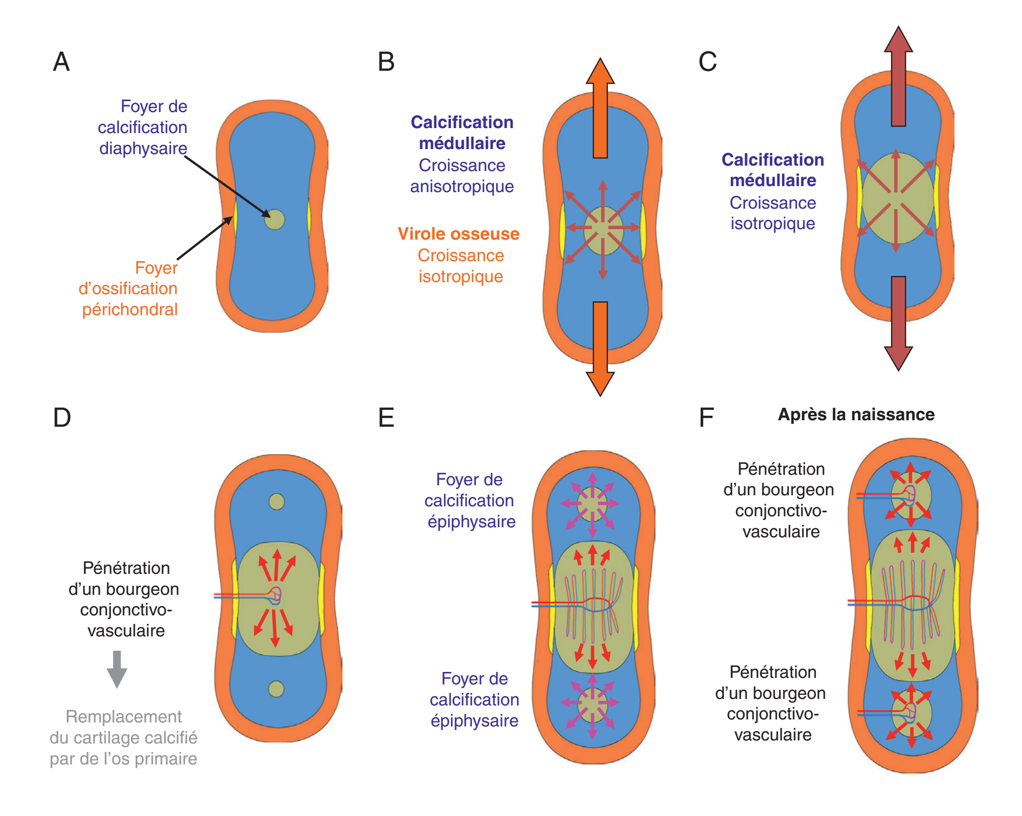



Figure 9.8

**Ossification primaire endochondrale : progression des fronts de calcification.**

**A.** Foyer de calcification diaphysaire et foyer d'ossification périchondral. **B.** Croissance anisotropique (diaphyse) et isotropique (virole osseuse) des foyers de calcification. **C.** Croissance isotropique du foyer de calcification médullaire sous la contrainte de la virole osseuse. **D.** Pénétration d'un bourgeon conjonctivo-vasculaire au centre de la diaphyse. **E.** Foyers de calcification épiphysaires. **F.** Pénétration des bourgeons conjonctivo-vasculaires au centre des épiphyses.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

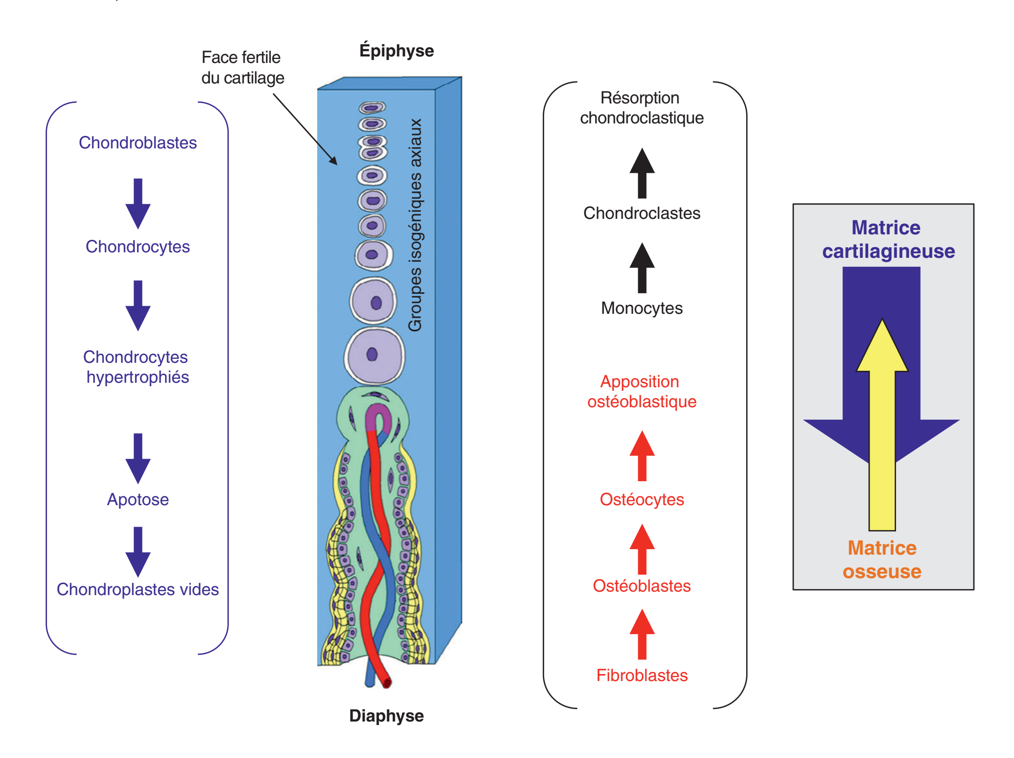



Figure 9.9

**Croissance en longueur d'un os long.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

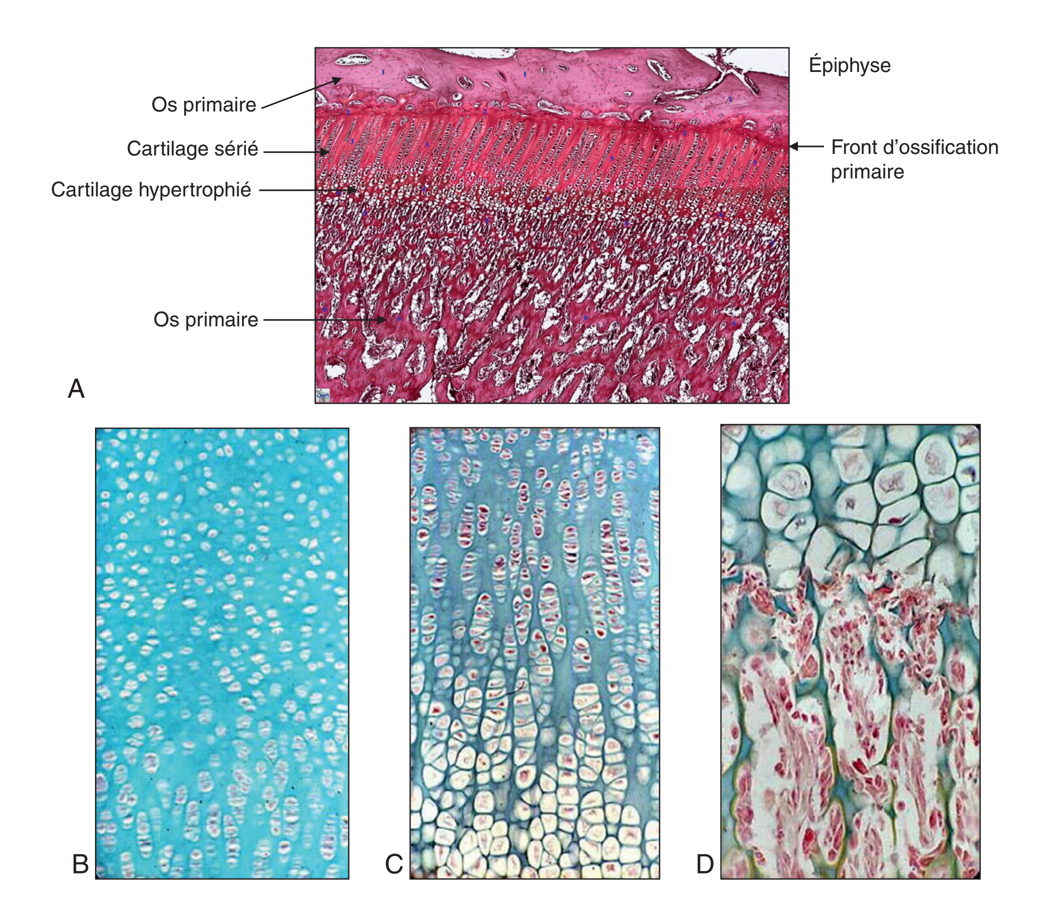



Figure 9.10

**Histologie de la croissance en longueur.**
**A.** Progression du front d'ossification primaire. **B.** Cartilage sérié. **C.** Cartilage hypertrophié. **D.** Apoptose des chondrocytes hypertrophiés.
*(Photographies des coupes histologiques par Lucie Tosca.)*

Les bourgeons conjonctivo-vasculaires permettent la résorption chondroclastique et l'apposition ostéoblastique. La mise en place des groupes isogéniques axiaux vers les épiphyses constitue un système de guidage efficace.

Pendant toute la phase de croissance, le taux des divisions cellulaires de la face fertile du cartilage et le taux d'apoptose des chondrocytes hypertrophiés sont à l'équilibre, ce qui permet la croissance en longueur de l'os. Progressivement, le taux des divisions cellulaires devient inférieur au taux d'apoptose et le cartilage de conjugaison va s'amincir pour se laisser envahir en totalité par les bourgeons conjonctivo-vasculaires. L'arrêt des divisions cellulaires marque la fin de la croissance. Les bourgeons conjonctivo-vasculaires vont pénétrer les derniers chondrocytes hypertrophiés pour finalement se souder aux épiphyses. Il n'y a plus de cartilage de conjugaison, c'est la fin de la croissance, vers vingt-cinq ans en moyenne.

La croissance en épaisseur du fût diaphysaire se fait par dépôt circulaire d'os sur la face interne du périoste (croissance appositionnelle). Cet épaississement se fait parallèlement à l'agrandissement de la cavité médullaire sous l'action des ostéoclastes au centre de la diaphyse. L'épaisseur atteint rapidement son diamètre définitif.

Ainsi, un os primaire, transitoire, se met en place. L'os primaire est composé de fibres de collagène entrecroisées sans orientation préférentielle. La matrice osseuse est peu minéralisée et de faible résistance mécanique. Chez le fœtus, c'est le seul type osseux. Chez l'adulte, il finit par disparaître totalement à l'exception des zones d'insertion des gros tendons. Il peut être à nouveau élaboré en cas de fracture. Pendant toute la phase de croissance, le tissu osseux primaire est toujours présent et se transforme progressivement en tissu osseux secondaire.

## Ossification secondaire

Le tissu osseux primaire va évoluer sous l'influence des contraintes mécaniques de l'environnement (forces physiques de compression et de traction) en tissu osseux secondaire (figure 9.6). L'os est remodelé et orienté; il se constitue de lamelles osseuses et devient lamellaire. Il existe deux types de tissu osseux secondaire :

- l'os spongieux (ou os trabéculaire);
- l'os dense (ou os compact).

Au cours de la croissance de l'individu, les modifications pondérales sont très importantes et les modifications

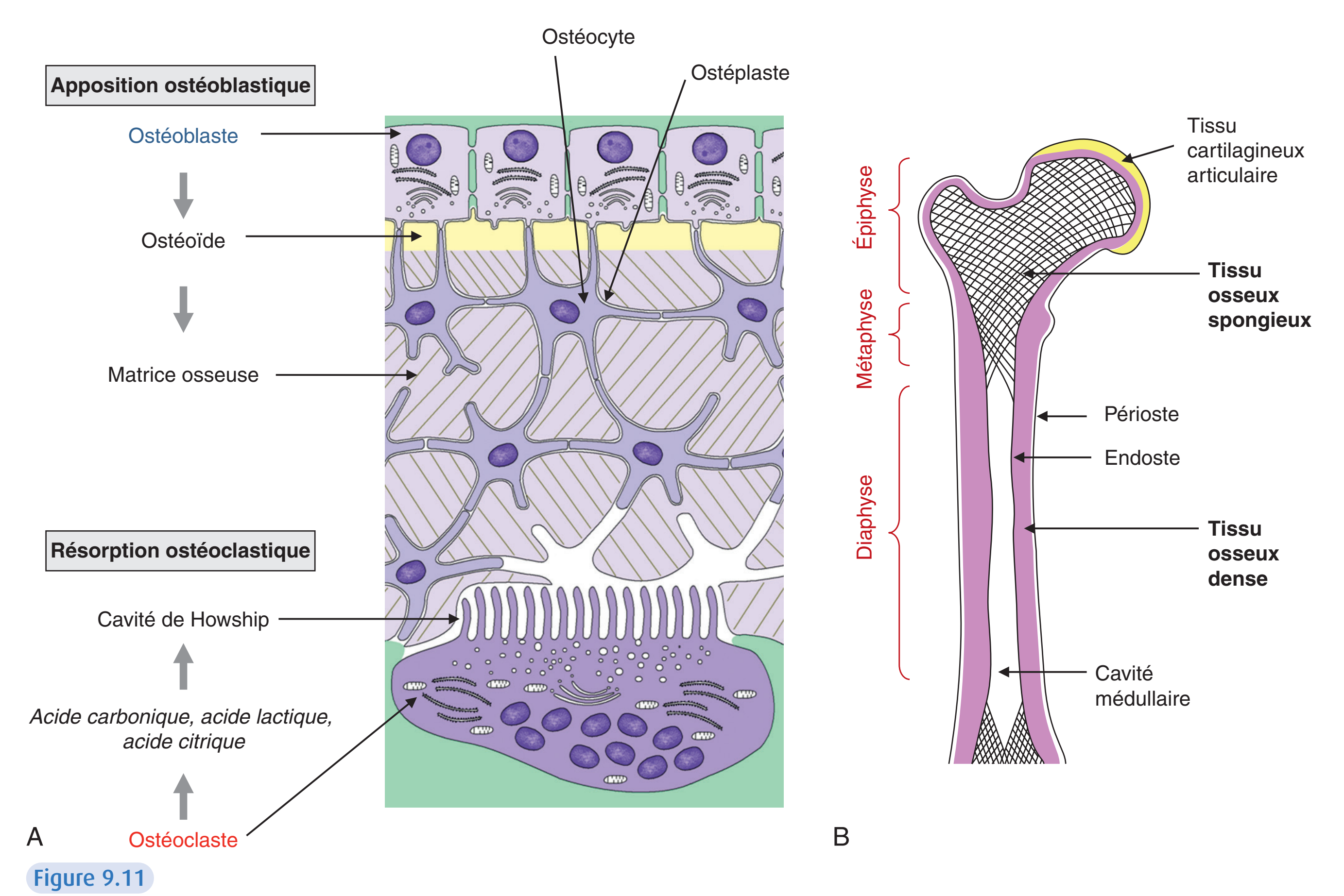



**Figure 9.11**

**Ossification secondaire.**
**A.** Les types cellulaires. **B.** Structure d'un os long en croissance.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

géométriques du corps vont imposer un remaniement osseux. Durant toute la vie, les modifications se poursuivent sous l'influence des contraintes mécaniques dues au comportement, à la marche, à l'activité physique.

L'ossification secondaire fait intervenir deux processus antagonistes : l'apposition ostéoblastique et la résorption ostéoclastique.

## Apposition ostéoblastique et minéralisation

Les ostéoblastes élaborent une matrice pré-osseuse, l'ostéoïde, de nature organique et non minérale (figure 9.11A). Ils synthétisent la phosphatase alcaline, le collagène de type I et toutes les protéines de liaison permettant l'accrochage des éléments cellulaires à la matrice (fibronectine, ostéocalcine, ostéopontine et sialoprotéine). Les ostéoblastes sont des cellules de forme cubique reliées entre elles par des jonctions nexus. Ces jonctions participent à l'orientation et à la synchronisation de cette synthèse qui est polarisée du côté de la face osseuse. Cette polarité disparaît ensuite et la synthèse de l'ostéoïde se fait autour de chaque ostéoblaste. La cellule se trouve finalement emmurée et se transforme en ostéocyte, cellule de forme étoilée. Les jonctions communicantes sont conservées. Les ostéocytes sont les principales cellules de l'os adulte. Ils sont logés dans une petite cavité, l'ostéoplaste, à l'intérieur de la substance fondamentale calcifiée. Contrairement aux chondrocytes, les ostéocytes communiquent les uns avec les autres.

À distance du front d'ossification, l'ostéoïde va se minéraliser (cristallisation des ions calcium et des ions phosphate en cristaux d'hydroxyapatite) pour donner la matrice osseuse plus en profondeur.

## Résorption ostéoclastique

L'ostéoclaste agit de manière simultanée mais avec un rôle tout à fait inverse à celui de l'ostéoblaste puis qu'il réalise la résorption ostéoclastique. L'ostéoclaste est une cellule multinucléée géante (jusqu'à 100 µm et contenant jusqu'à cinquante noyaux) qui provient de la fusion de monocytes, comme le chondroclaste (figure 9.11A). Il possède un équipement cellulaire important (réticulum endoplasmique granuleux et appareil de Golgi développés) qui traduit une forte activité de synthèse. L'ostéoclaste possède une bordure en brosse au voisinage d'une cavité, la cavité de Howship, qui traduit l'érosion

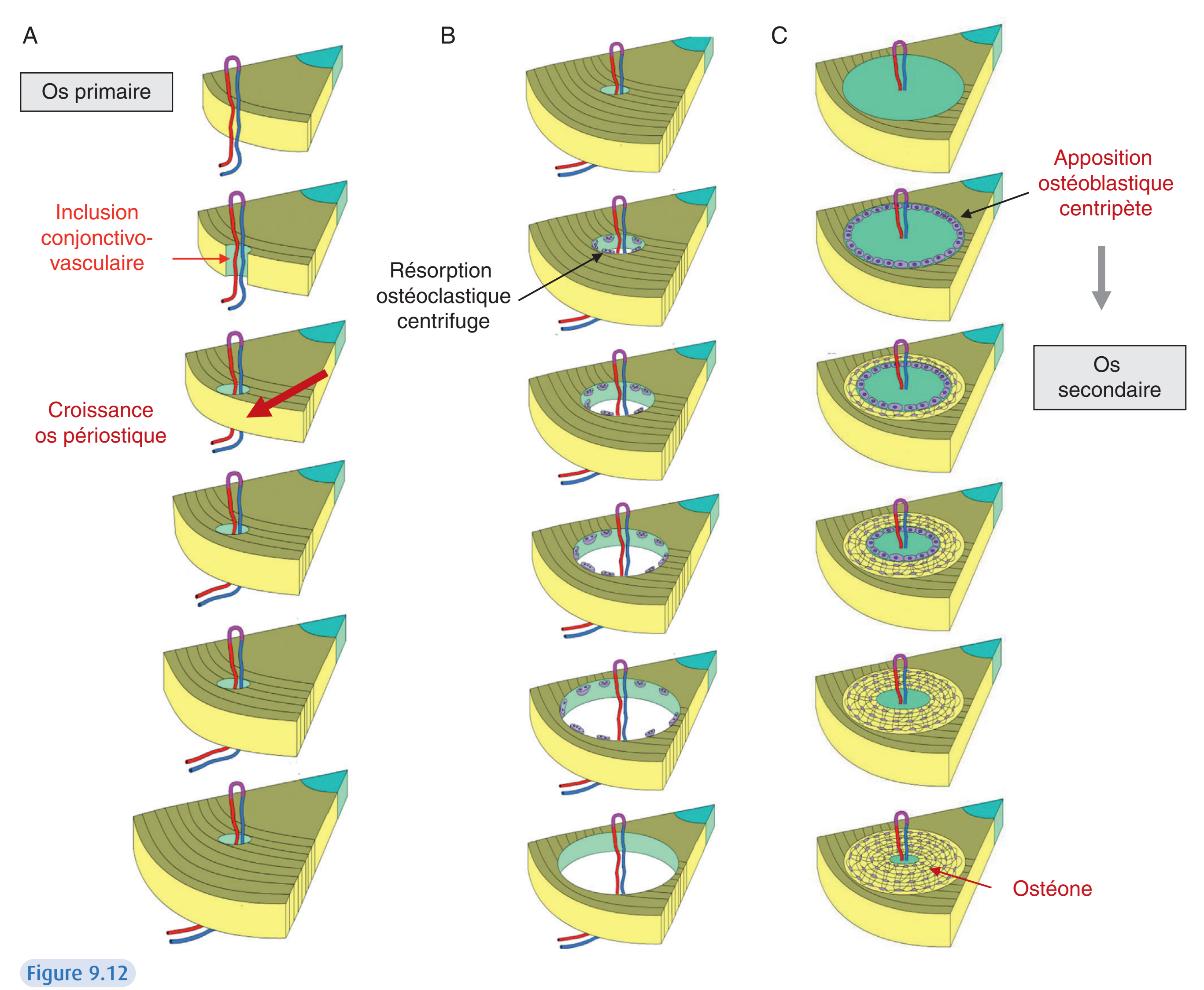



Figure 9.12

**Les étapes de la formation d'un os dense haversien (ossification secondaire).**
**A.** Inclusion conjonctivo-vasculaire. **B.** Résorption ostéoclastique centrifuge. **C.** Apposition ostéoclastique centripète.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

de l'os. Cette érosion est possible grâce aux acides carbonique, lactique et citrique que la cellule produit.

### Formation de l'os dense haversien

C'est la réaction du tissu à une inclusion conjonctivo-vasculaire qui induit la transformation de l'os primaire en os secondaire. Ici, le bourgeon conjonctivo-vasculaire se laisse emprisonner dans la progression de l'os périostique (figure 9.12). Des couches d'ostéoblastes se transforment en ostéocytes. Le bourgeon conjonctivo-vasculaire forme un canal, aligné sur l'axe diaphysaire, qui s'isole dans la masse osseuse (figure 9.12A). Ce bourgeon apporte des monocytes qui fusionnent pour former des ostéoclastes. Les ostéoclastes s'alignent autour du bourgeon sur la surface de cet os primaire et dégradent la matière osseuse. Il en résulte la formation d'un tunnel qui s'élargit, la résorption ostéoclastique étant centrifuge. Les ostéoclastes disparaissent et les ostéoblastes s'alignent par chimiotactisme sur la matrice d'os primaire et réalisent la première couche concentrique d'os secondaire (figure 9.12B).

## Histologie d'un os long

### Structure macroscopique

Sur le plan anatomique, l'os long comprend trois parties (figure 9.11B) :

- le fût central, ou diaphyse ;
- des extrémités élargies, les épiphyses ;
- des régions coniques intermédiaires, les métaphyses (en période de croissance uniquement).

La diaphyse comprend une paroi d'os dense qui entoure une cavité médullaire centrale. Au niveau des épiphyses, l'os dense est plus fin et entoure l'os spongieux. Le périoste tapisse la surface externe de l'os et l'endoste la face interne.

## Os dense

L'os est dit secondaire car très structuré, avec des lamelles osseuses concentriques. Dans les lamelles osseuses, les fibres de collagène de type I prennent une disposition orientée. Les forces de contraction et de traction participent à cette structuration géométrique, telle une réponse aux champs de force. Progressivement, le tunnel se referme grâce à l'apposition de lamelles concentriques régulières, c'est une apposition ostéoblastique centripète. Cependant, le tunnel ne se referme pas complètement puisqu'un axe vasculaire fonctionnel reste au centre (figure 9.12C). Finalement, l'os dense haversien se compose d'ostéones, unités structurales et fonctionnelles de l'os, petits cylindres de quatre à quinze lamelles osseuses concentriques (figure 9.13A). Les ostéones ont une durée de vie d'un mois environ et sont donc continuellement remplacés au cours du remodelage osseux. L'ostéone forme des lamelles osseuses structurées constituées de fibres de collagène de type I. Les lamelles osseuses sont définies entre deux rangées d'ostéocytes. L'orientation des fibres est différente d'une lamelle à l'autre (angle de 90°). Le réseau canaliculaire constitue un réseau de petits canaux formés par la connexion des ostéoplastes et dans lequel est déversé le liquide tissulaire qui va nourrir les cellules les plus profondes. En périphérie, le trajet des canalicules est récurrent; il n'y a pas de retour vers le centre de l'ostéone. Il n'y a pas d'échange direct de métabolites entre ostéones voisins. Ce sont des unités fonctionnelles relativement autonomes.

Le système circonférentiel externe est constitué de lamelles osseuses entourant toute la diaphyse sur la face extérieure, sous le périoste (figure 9.13A). Le système circonférentiel interne, de même constitution, tapisse la face interne de la

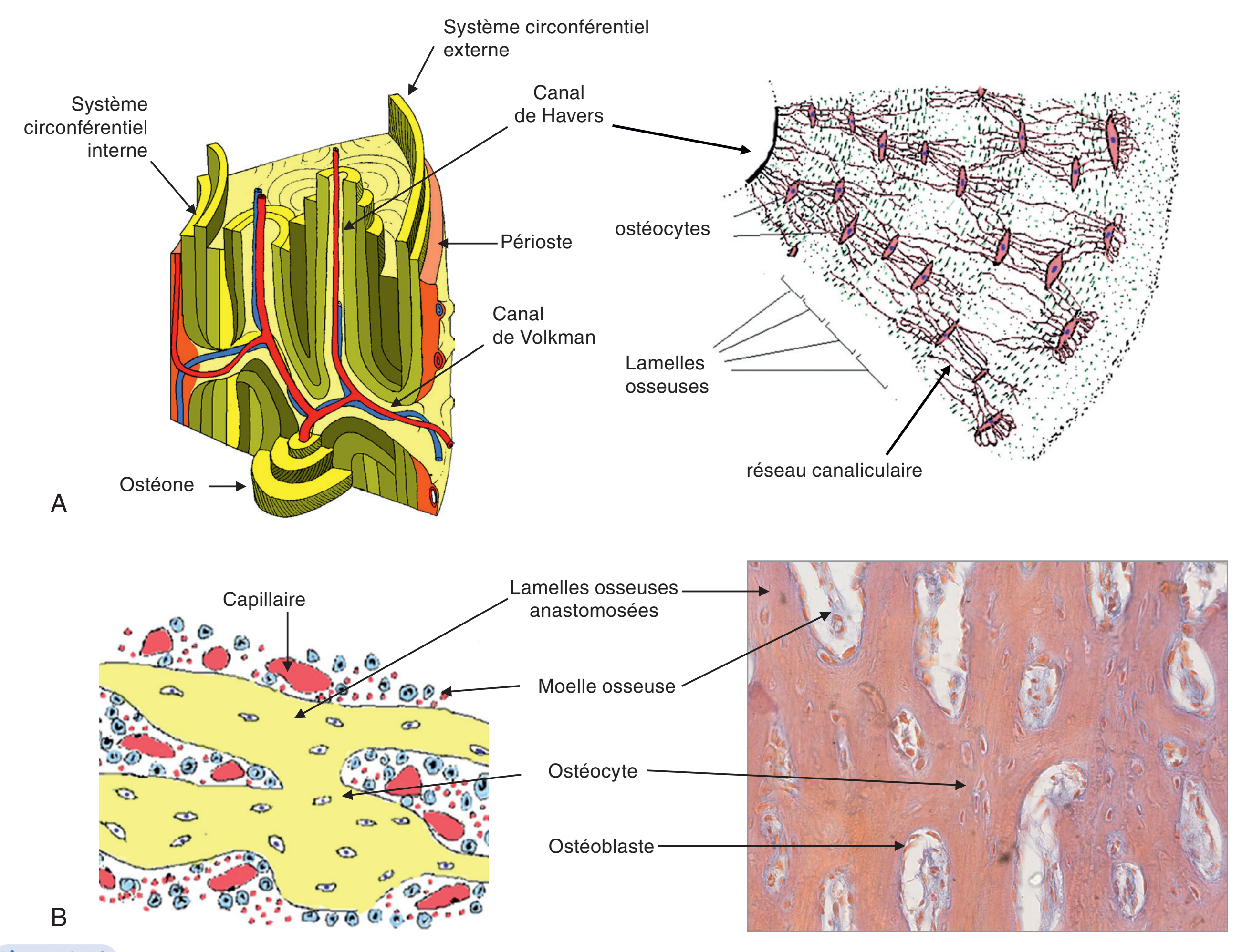



**Figure 9.13**

**Les deux types de tissus osseux secondaires lamellaires.**
**A.** Os dense haversien. **B.** Os spongieux.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt et Lucie Tosca)*

diaphyse, sous l'endoste. Par endroits, les vaisseaux se laissent inclure dans cette croissance en épaisseur qui s'est réalisée progressivement, telle une arborescence vasculaire. Les canaux de Havers, obliques, envoient des branches vasculaires, les canaux de Volkman. Chaque ostéone est centré sur un canal de Havers qui communique avec le périoste et l'endoste par l'intermédiaire des canaux transversaux de Volkman.

## Os spongieux

L'os spongieux se localise au centre de la diaphyse ainsi qu'au niveau des épiphyses et des métaphyses des os plats et courts. L'os apparaît comme un réseau tridimensionnel de travées osseuses anastomosées (figure 9.13B). Entre les travées, l'espace est occupé par la moelle osseuse, tissu conjonctif riche en fibres de réticuline, et par des vaisseaux. Dans certains os plats (iliaque, sternum), elle a une fonction hématopoïétique (moelle rouge, cf. chapitre 11 « Tissu sanguin »). Les cavités de l'os spongieux sont en continuité avec la cavité médullaire de la diaphyse.

## Remodelage osseux

L'ossification est une réaction aux forces de compression s'exerçant sur tout ce système d'ostéones. Le tout résiste en forçant l'écoulement des forces à se faire dans ce réseau de lamelles osseuses qui s'alignent exactement dans les champs de forces. Tous les os sont remaniés par un phénomène de mécanotransduction. Ce remodelage est important puisque, chez le jeune enfant, il représente 200 % par an. Il est de 10 % chez l'adulte et se ralentit chez la personne âgée pour atteindre 1 %.

Il existe d'importantes régulations entre l'apposition ostéoblastique et la résorption ostéoclastique. Les ostéoblastes sont activés par les prostaglandines et les cytokines. Ils sont inhibés par les corticostéroïdes. Les ostéoclastes quant à eux sont activés par la parathormone qui va favoriser la fusion des monocytes en ostéoclastes. La calcitonine, les œstrogènes et la testostérone ont un effet inverse inhibiteur. L'ostéoclaste sécrète des acides, dont l'acide citrique, qui vont modifier la composition de la matrice extracellulaire. En retour, les ostéocytes synthétisent le TGFβ qui va stimuler les ostéoclastes. L'activité des ostéoclastes va donc stimuler l'apposition ostéoblastique.

Par ailleurs, le facteur FGF2 (*Fibroblast Growth Factor 2*) est synthétisé par les ostéoblastes et les contrôle. L'hormone de croissance hypophysaire (GH) agit par le biais de l'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*) pour stimuler la prolifération et la différenciation des ostéoblastes (cf. chapitre 5 « Système endocrinien »).

**Pathologie**

### Ostéoporose

L'ostéoporose est la conséquence d'une dérégulation avec rupture de la balance entre la résorption ostéoclastique et l'apposition ostéoblastique en faveur de la dégradation de l'os. Cette dérégulation peut être hormonale ou induite. Les sujets alités pendant de longues périodes (absence de stimulation mécanique) ou qui ne font pas assez d'effort physique ont une tendance à l'ostéoporose : augmentation de la fragilité osseuse et risque de fracture. C'est aussi le cas des astronautes en apesanteur — les forces qui vont s'appliquer sur le corps y sont totalement modifiées : il n'y a pratiquement plus de gravitation donc les champs de forces ne s'écoulent pas dans le tissu.

# Articulations

Les os sont reliés les uns aux autres par des articulations. Les articulations sont de plusieurs types. Les synarthroses (mouvement réduit ou absence de mouvement) se situent entre les os du crâne et au niveau des côtes et du sternum. Les amphiarthroses (mouvements de faible amplitude) sont caractéristiques des corps vertébraux et des disques intervertébraux. Les diarthroses, détaillées dans cette section, permettent des mouvements libres.

## Développement de l'articulation

Pour rappel, la formation des membres se fait à partir de la somatopleure (cf. *supra*). Le bourgeon mésenchymateux s'allonge au niveau des membres en développement et une condensation mésenchymateuse, zone plus dense, apparaît au centre. La figure 9.14 illustre l'évolution de cette condensation mésenchymateuse axiale (figure 9.14A). Des discontinuités apparaissent alors sous forme d'interzones, territoires présomptifs de l'articulation (figure 9.14B). Les segments ainsi formés prennent progressivement l'aspect d'un fuseau (figure 9.14C). De part et d'autre, une chondrification forme la première maquette cartilagineuse. Au centre, un conjonctif dense persiste et un cartilage articulaire se différencie aux extrémités épiphysaires (figure 9.14D). Des vacuoles apparaissent dans l'interface entre les deux maquettes cartilagineuses puis confluent en une cavité, future cavité synoviale (figure 9.14, E et F). Le conjonctif en périphérie se condense davantage pour former la capsule synoviale et disparaît au niveau des surfaces articulaires où le cartilage est à nu (figure 9.14G).

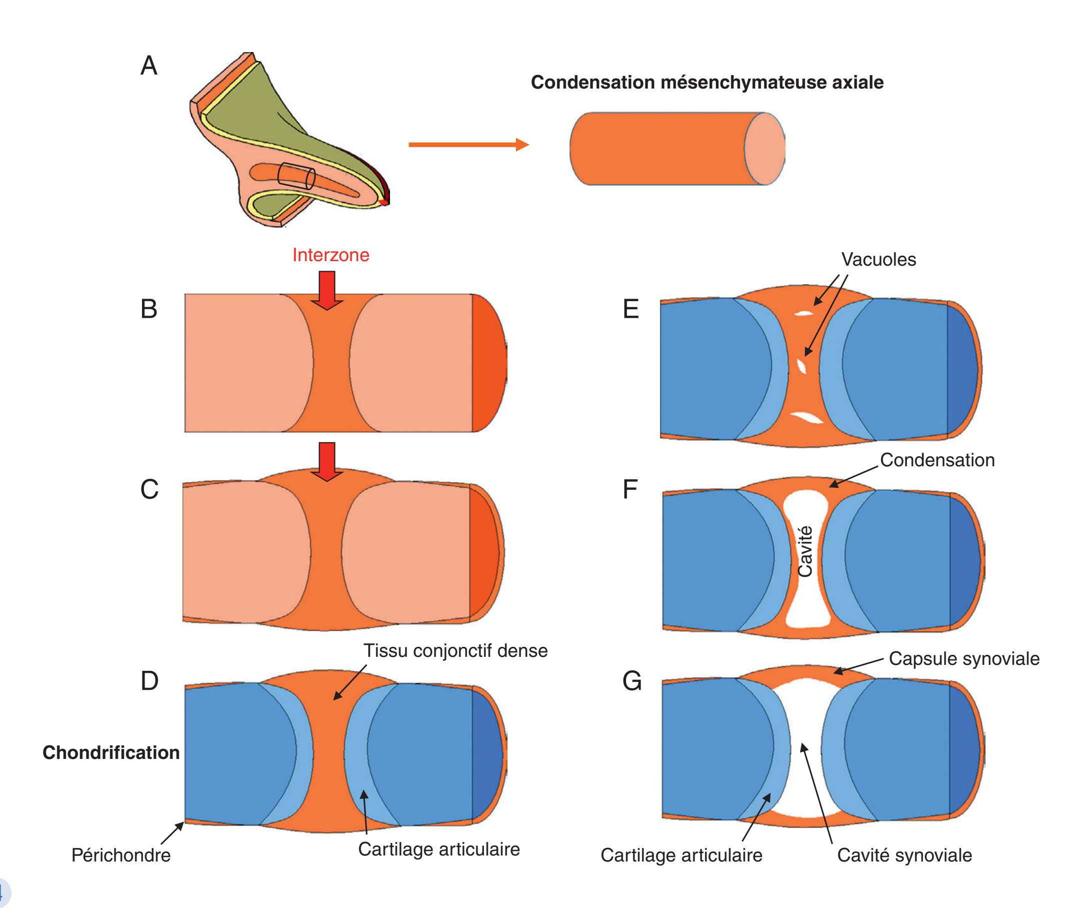



**Figure 9.14**

**Formation de l'articulation.**
**A.** Condensation mésenchymateuse axiale (membre en développement). **B** et **C.** Interzone : territoire présomptif de l'articulation.
**D.** Chondrification et mise en place du cartilage articulaire. **E** à **G.** Formation de la cavité et de la capsule synoviales.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

# Histologie de l'articulation

L'articulation est entourée d'une capsule fibreuse et possède en son centre la cavité synoviale (figure 9.15). La capsule relie les deux extrémités osseuses de l'articulation. La capsule contient une couche fibreuse externe en continuité avec le périoste des deux os et une couche interne cellulaire, la membrane synoviale. Les ménisques, lorsqu'ils existent, s'insèrent sur la face interne de la capsule et améliorent la congruence entre les pièces osseuses adjacentes (figure 9.15).

## La membrane synoviale

La membrane synoviale élabore le liquide synovial qui s'épanche dans la cavité synoviale. Le liquide synovial permet la nutrition du cartilage articulaire dépourvu de périchondre. La membrane synoviale est constituée de deux couches : l'intimale en regard du liquide synovial et la sous-intimale plus profonde (figure 9.16). L'intimale se compose de deux types cellulaires, les synoviocytes M et les synoviocytes F, indiscernables sur coupe sans coloration spécifique. Les synoviocytes M contiennent de nombreux lysosomes assurant une fonction de défense phagocytaire. Les synoviocytes F ont un réticulum endoplasmique granuleux très développé pour une activité de synthèse. Des lames de conjonctif lâche remplissent l'espace entre les synoviocytes. Les synoviocytes ne sont pas jointifs. La sous-intimale se compose d'un tissu conjonctif lâche riche en fibres de collagène de type II, en fibrocytes, en adipocytes et est traversée par des capillaires fenêtrés.

Le liquide synovial est composé de liquide tissulaire, dialysat du plasma sanguin qui passe au travers des capillaires fenêtrés. Les synoviocytes F complémentent ce plasma en acide hyaluronique qui permet de retenir l'eau, élément important de l'articulation. Il joue aussi un rôle de lubrifiant (gel viscoélastique) s'appliquant sur les surfaces articulaires afin d'empêcher un frottement trop important. L'acide hyaluronique stimule également l'activité et la maturation des chondrocytes et intervient dans le processus de cicatrisation.

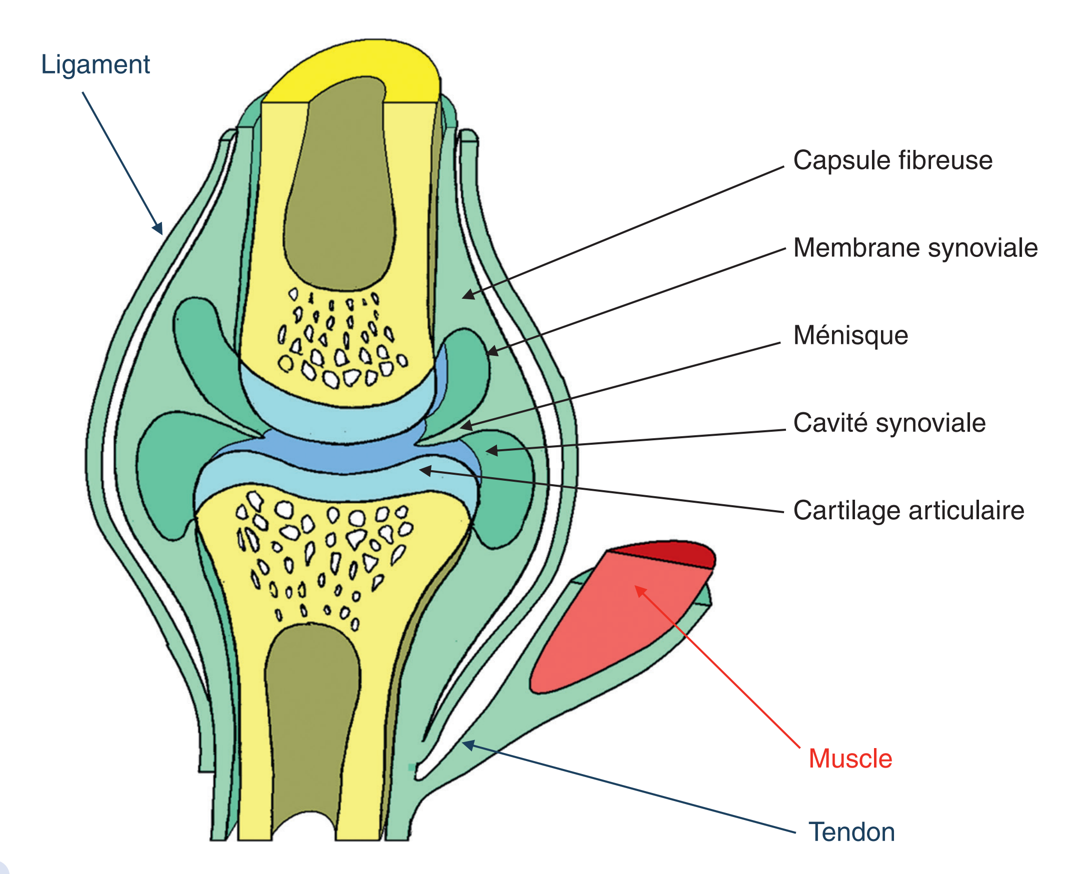



Figure 9.15
**Structure d'une articulation de type diarthrose.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

Le liquide synovial a plusieurs fonctions. C'est un lubrifiant du fait de sa composition. Il sert d'amortisseur entre les deux pièces osseuses de l'articulation et assure la nutrition et l'oxygénation du cartilage articulaire dépourvu de périchondre.

**Pathologie**

## Pathologie articulaire

### Kyste poplité, ou kyste de Baker

Excès de liquide synovial qui se déverse vers l'extérieur de l'articulation provoquant une fragilisation de la capsule articulaire.

### Polyarthrite rhumatoïde

Épaississement de la membrane synoviale en raison d'une prolifération et d'un gonflement des synoviocytes de surface. Lymphocytes B, T et plasmocytes infiltrent le tissu conjonctif de la membrane synoviale.

### Chondrocalcinose articulaire

Maladie caractérisée par la présence de cristaux de pyrophosphate de calcium dans les ménisques et aussi dans les tendons et la capsule articulaire.

## Le ménisque

Le ménisque amortit les chocs et améliore la congruence entre les deux pièces osseuses de l'articulation. Sa structure répond à ces propriétés. Il est constitué d'un cartilage fibreux très résistant, riche en chondrocytes et en fibres de collagène de type I. Le cartilage fibreux se forme sur place, au sein du conjonctif, par différenciation directe des fibroblastes en chondrocytes.

## Le cartilage articulaire

### Structure et fonction

Le cartilage articulaire a une structure adaptée à l'amortissement des chocs. Après compression, le cartilage articulaire retrouve sa forme d'origine. Il va également permettre le glissement des deux pièces osseuses adjacentes de l'articulation. Le cartilage articulaire est dépourvu de périchondre. Le cartilage est limité en profondeur par une lame osseuse sous-chondrale (figure 9.17). Son épaisseur est constituée de plusieurs zones :

- zone superficielle : elle représente 5 à 10 % de la hauteur. En surface, la zone est acellulaire et constituée d'un film de microfibrilles avec quelques protéoglycanes. En profondeur,

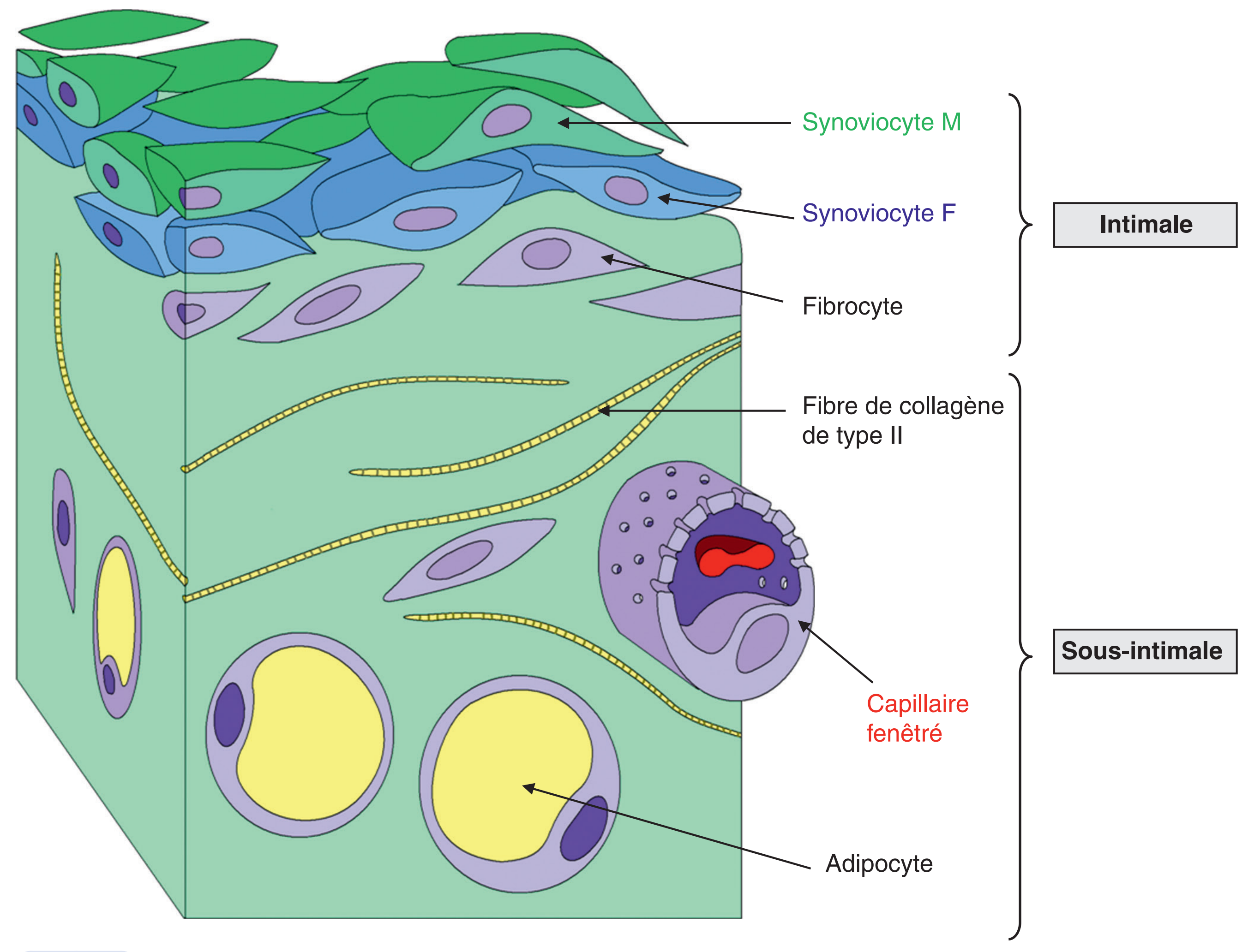



**Figure 9.16**

**Structure de la membrane synoviale.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

elle contient des chondrocytes de forme elliptique tangentiels à la surface. Ils sécrètent des fibres de collagène de type I et III orientées parallèlement à la surface. La fibronectine et l'eau sont abondantes;

- zone transitionnelle : les chondrocytes deviennent sphériques. Ils synthétisent des fibres de collagène de type II qui s'entrecroisent de manière oblique. La disposition des fibres n'est plus tangentielle mais entrecroisée. La matrice extracellulaire est composée de protéoglycanes et d'eau;
- zone profonde : les chondrocytes sont sphériques et disposés en colonne. Les fibres de collagène sont disposées perpendiculairement à la surface. La matrice extracellulaire est riche en protéoglycanes et en eau. Une couche protéique basophile, la ligne dense, est faite d'un enchevêtrement dense de fibres de collagène séparant le cartilage, non encore calcifié, d'un cartilage calcifié plus en profondeur;
- zone calcifiée : les chondrocytes sont hypertrophiés et libèrent la phosphatase alcaline qui provoque la calcification de la matrice cartilagineuse.

Les contraintes de compression étant considérables au niveau de l'articulation, les forces de compression sont guidées le long des fibres de collagène qui forment des arcades appelées arcades de Benninghoff (figure 9.17A). Les forces se répercutent finalement sur les ostéones en profondeur.

## Mouvements d'eau

Le liquide synovial va apporter des nutriments, de l'oxygène, mais aussi de l'eau. Ces mouvements d'eau ont un rôle important lors de la marche (figure 9.18). Au repos, le liquide synovial est concentré dans la cavité synoviale. Le cartilage articulaire contient des glycosaminoglycanes (GAG) chargés négativement qui piègent l'eau (figure 9.18A). Lorsqu'une

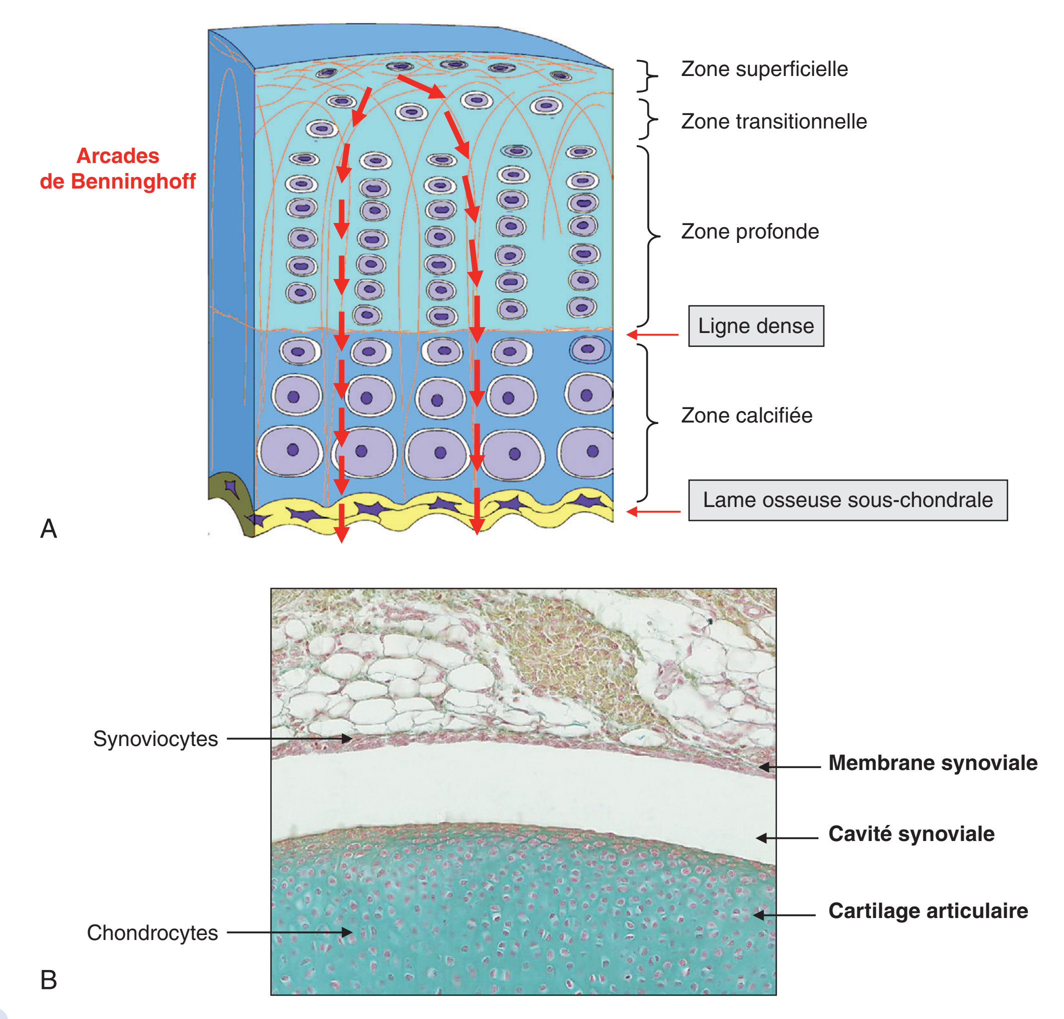



Figure 9.17

**Le cartilage articulaire.**
**A.** Schéma des différentes zones du cartilage articulaire. **B.** Histologie du cartilage articulaire et de la membrane synoviale.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt et Lucie Tosca)*

pression s'exerce sur le cartilage, l'eau est chassée du cartilage et se retrouve dans la cavité synoviale tel un coussin hydraulique (figure 9.18B). Lorsque cette pression se relâche l'eau est à nouveau piégée par le cartilage articulaire. Les charges négatives des GAG font un appel de sodium et donc de l'eau par pression osmotique (figure 9.18, C et D).

# Ligament et tendon

## Le ligament

Les ligaments (figure 9.19) font partie des structures péri-articulaires et préviennent des mouvements excessifs de l'articulation. Les ligaments relient les pièces osseuses adjacentes de l'articulation. Des forces de tractions considérables s'exercent sur les ligaments. Pour répondre à ces nécessités d'élasticité ou de tension, le ligament a une structure parfaitement adaptée. La matrice extracellulaire contient des fibres de collagène de type I, où se répercutent les forces de traction, orientées dans la même direction. Les fibrocytes sont peu nombreux et leur noyau est allongé. Le ligament est très peu vascularisé. Quelques fibres élastiques permettent le retour à la forme de départ. Une coupe histologique de ligament montre un ensemble de conjonctif dense très homogène et orienté.

## Le tendon

Les tendons (figure 9.19) relient les pièces osseuses de l'articulation aux muscles. Les forces de contraction vont se propager jusqu'aux pièces osseuses par l'intermédiaire du tendon.

Le tendon est un tissu conjonctif dense principalement constitué de fibres de collagène de type I orientées parallèlement, de fibres élastiques et d'une substance fondamentale qui comprend des protéoglycanes. Sur coupe

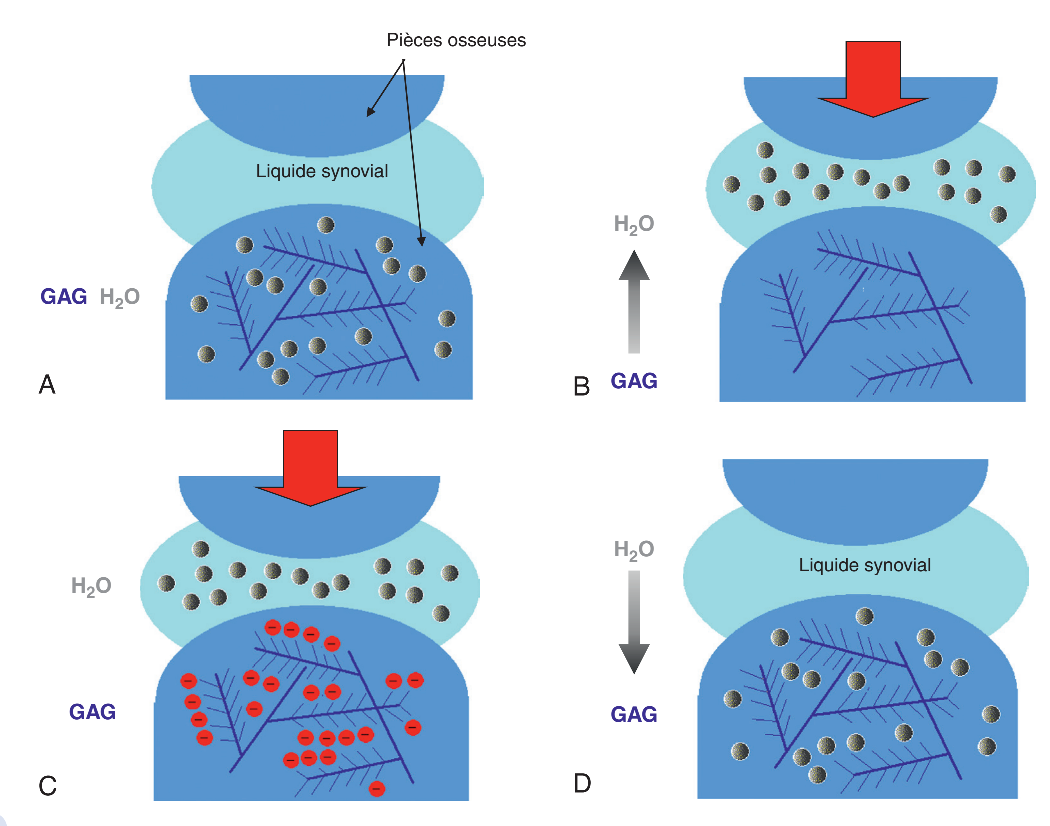



Figure 9.18

**Les mouvements d'eau de l'articulation.**

**A.** Situation au repos. **B.** Pression. **C.** Relâchement de la pression. **D.** Relaxation.

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

histologique, le tendon apparaît très homogène. On aperçoit par endroits des noyaux des fibrocytes très étirés. La structure est très orientée. La vascularisation est très pauvre, d'où des difficultés de cicatrisation.

### *Jonction tendino-osseuse*

Le tendon s'amarre au squelette au niveau de la couche superficielle du périoste ou profondément dans le tissu osseux périostique, en formant les fibres de Sharpey.

### *Jonction musculo-tendineuse*

Le tendon est en relation avec les cellules musculaires par une surface très élargie qui réduit l'intensité de traction par unité de surface. Les fibres de collagène du tendon s'insèrent, par le biais d'un réseau très dense de fibres de réticuline, dans la lame basale au niveau des extrémités des fibres musculaires, à l'endroit où le sarcolemme dessine de nombreuses invaginations.

# Muscles squelettiques

Les cellules musculaires striées squelettiques, les cellules satellites, le tissu conjonctif, les vaisseaux et les nerfs associés sont les composants du muscle strié squelettique, qui provient du mésoblaste para-axial. Le muscle est organisé en fascicules qui regroupent un ensemble de cellules ou fibres musculaires. Chaque fibre musculaire contient des myofibrilles qui sont composées d'une succession de sarcomères, le sarcomère étant l'unité élémentaire contractile contenant les myofilaments.

## Développement des cellules musculaires striées squelettiques

Le muscle strié squelettique provient du mésoblaste para-axial. Le mésoblaste para-axial va subir tout d'abord une métamérisation partielle qui donnera naissance aux somitomères, orientés selon un axe antéro-postérieur de

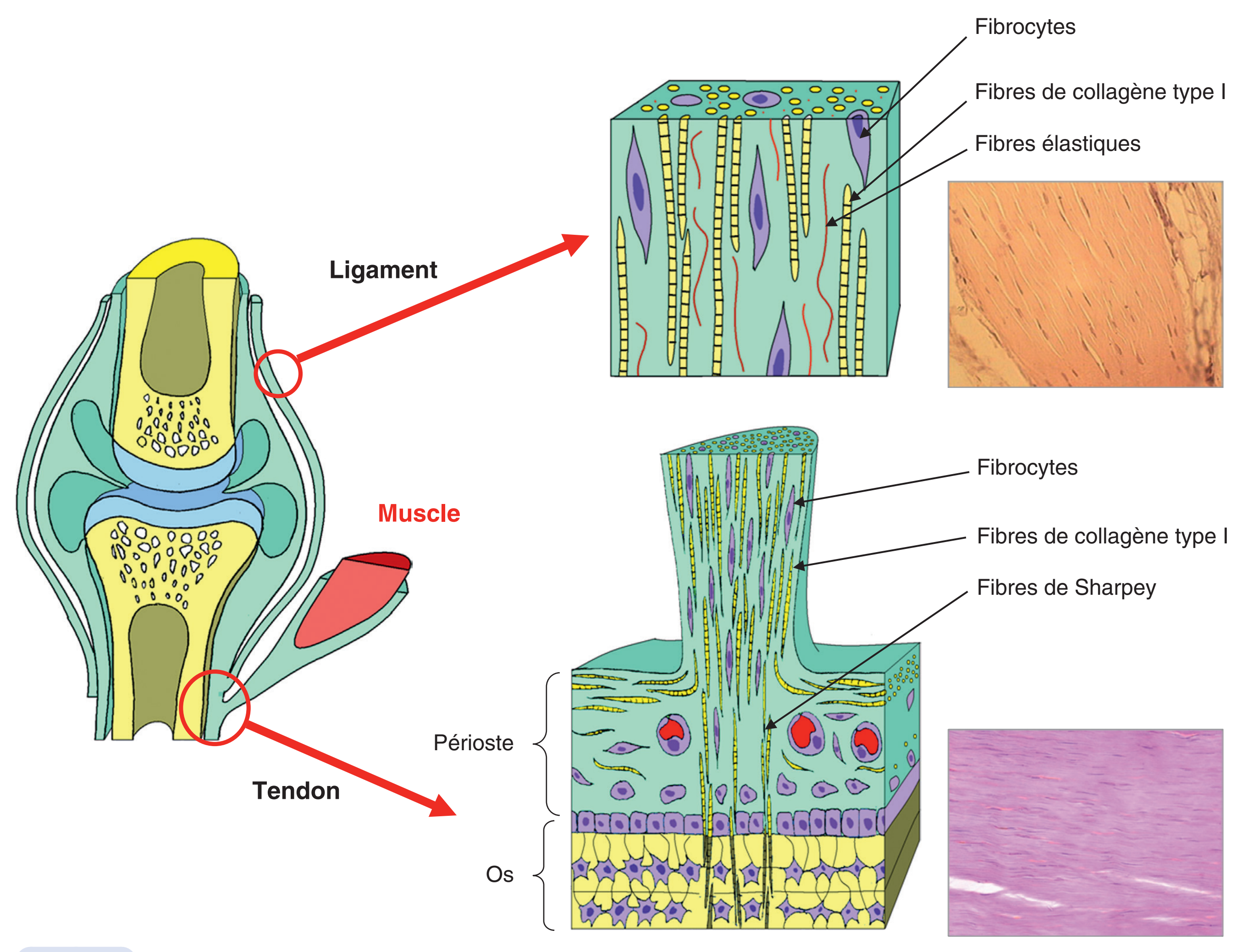



Figure 9.19

**Ligament et tendon.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt et Lucie Tosca)*

part et d'autre du tube neural. Les sept premières paires de somitomères seront à l'origine des muscles striés de la face, de la mâchoire et du pharynx, les autres somitomères s'individualiseront du 20e au 30e jour du développement en structures sphériques entièrement individualisées appelées somites (figure 9.20).

## Des somites à la formation du myotome

Les somites se subdivisent pour donner deux compartiments (figure 9.21) :

- le sclérotome (partie ventrale) ;
- le dermomyotome (partie dorsale).

Des cellules provenant des bords, puis de la région centrale du dermomyotome vont migrer pour former le myotome, qui est la première masse musculaire proprement dite.

Plus tard, un troisième compartiment, le syndétome, à l'origine des tendons, s'intercalera entre le myotome et le sclérotome.

## Migration des cellules du myotome

Chaque myotome se sépare en deux parties : une partie dorsale, l'épimère, et une partie ventrale, l'hypomère. Les épimères sont à l'origine des muscles épi-axiaux profonds du dos (érecteur du rachis et transversaire épineux). Les hypomères donnent naissance aux muscles hypo-axiaux des parois ventrales et latérales du thorax et de l'abdomen et des membres. Les bourgeons des membres apparaissent au jour 24 du développement sous forme de bombement de la paroi latérale du corps pour les membres supérieurs, et au jour 28 pour les membres inférieurs. Chaque membre possède un axe mésenchymateux de mésoblaste recouvert par une coiffe ectoblastique

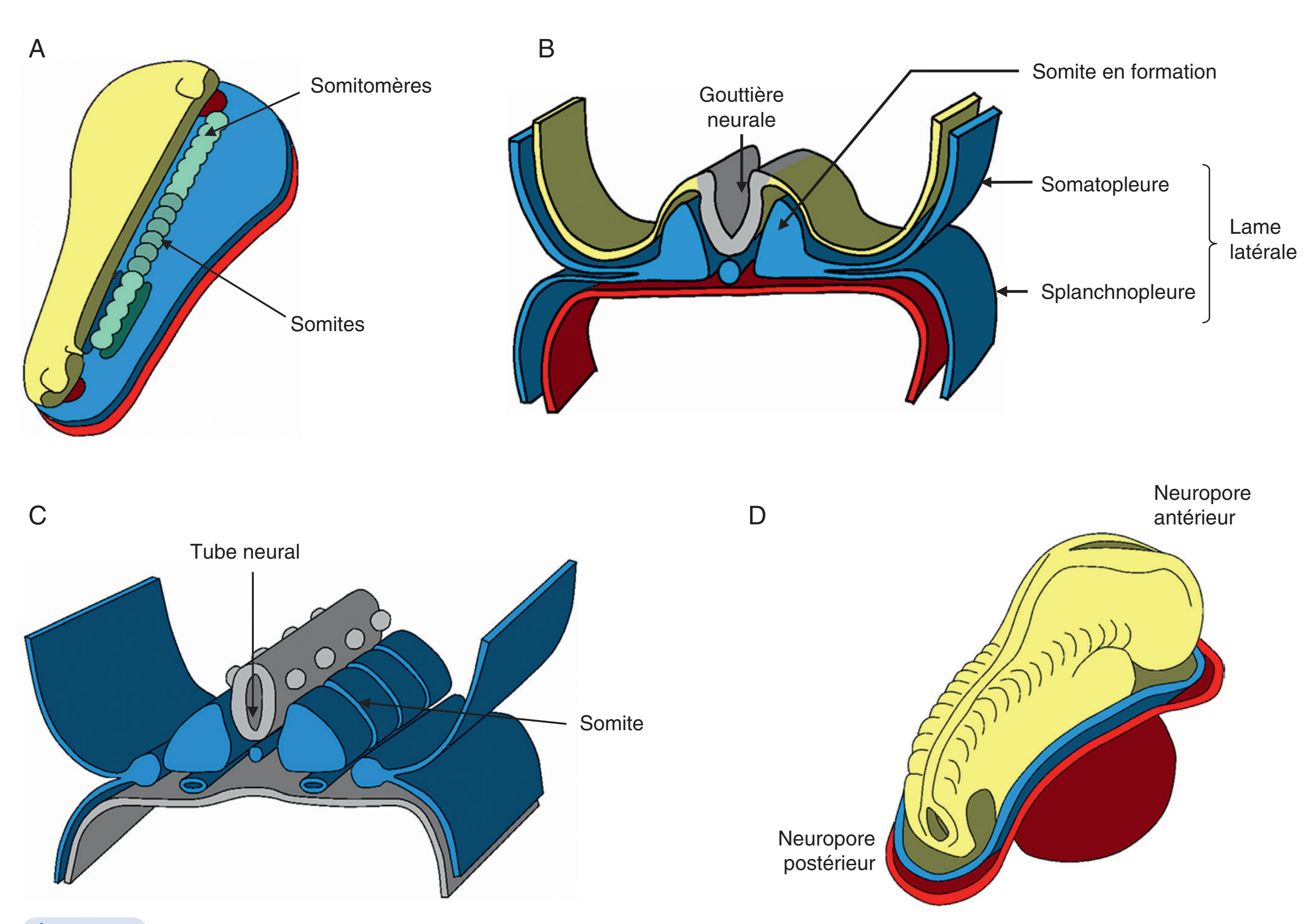



**Figure 9.20**

**Somites.**

**A.** Mésoblaste para-axial : somitomères et somites à partir du 20e jour de développement embryonnaire. **B à D.** Embryons humains à 20, 21 et 23 jours de développement.

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

(figure 9.21). Les précurseurs des fibres musculaires se forment à partir de cellules mésenchymateuses, qui deviennent des cellules prolifératives appelées pré-myoblastes. Des hypomères elles commencent leur migration à partir de la 5e semaine de développement. Elles migrent, envahissent les bourgeons des membres et viennent se placer de part et d'autre de l'axe mésenchymateux. La balance existant entre l'autorenouvellement des pré-myoblastes et leur différenciation est essentielle, car elle est à l'origine de la formation de la musculature des membres. Les masses musculaires situées sur le versant dorsal des os longs donneront les muscles extenseurs et suppinateurs des membres supérieurs et les extenseurs et les abducteurs des membres inférieurs. Les masses musculaires placées sur le versant ventral des os longs deviendront les fléchisseurs et les pronateurs des membres supérieurs ainsi que fléchisseurs et les adducteurs des membres inférieurs.

La formation des muscles des membres est étroitement associée à celle de l'innervation. Ainsi, dès la formation des bourgeons des membres, les nerfs rachidiens (ou nerfs spinaux) établissent des connexions avec les cellules musculaires.

## Formation des cellules musculaires

### Des pré-myoblastes aux myotubes

Trois vagues de pré-myoblastes migrent vers le bourgeon du membre en formation :

- les pré-myoblastes de la première vague participent à la constitution du bourgeon du membre et se séparent ensuite en deux massifs à l'origine de la musculature dorsale et de la musculature ventrale du membre ;
- les pré-myoblastes de la deuxième vague viennent renforcer cette musculature en se juxtaposant à ceux de la première vague ;
- les pré-myoblastes de la troisième vague donneront les cellules satellites.

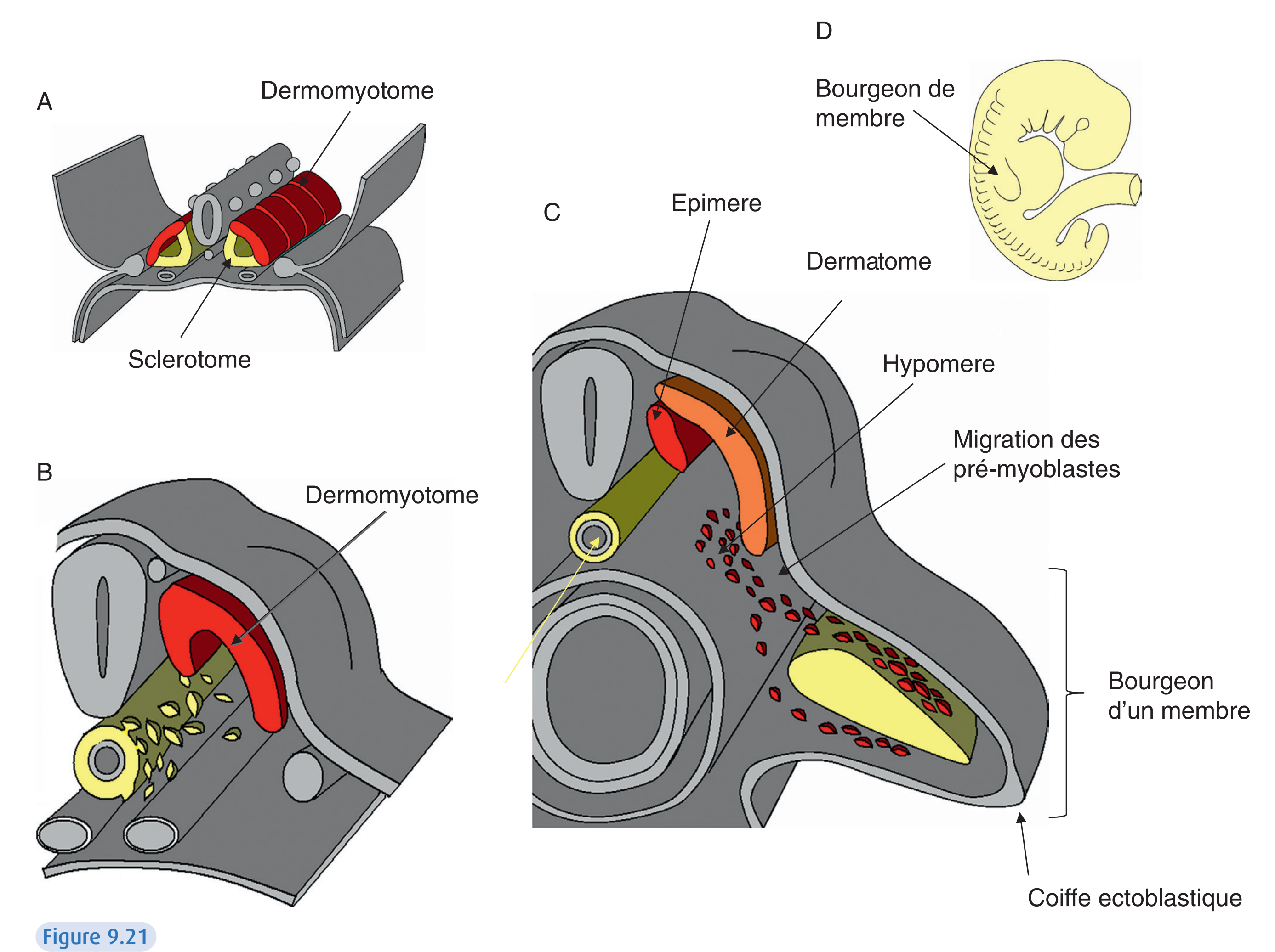



Figure 9.21

**Formation du myotome..**

**A** à **C.** Embryons à 21, 22 et 28 jours de développement embryonnaire. Devenirs du sclérotome et du myotome. **D.** Embryon de 30 jours et bourgeon de membre.

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

Lorsqu'ils sont arrivés au sein des futures masses musculaires, les pré-myoblastes arrêtent leur prolifération et quittent irréversiblement le cycle cellulaire. Ils prennent alors le nom de myoblastes. Grâce à des mécanismes de reconnaissance cellulaire par des molécules d'adhérence membranaire, les myoblastes s'alignent (figure 9.22), ce qui permet la fusion de leurs membranes. La fusion des myoblastes donne naissance à des cellules allongées plurinucléées appelées myotubes. Les noyaux des cellules multinucléées migrent vers la périphérie et l'appareil contractile se forme au centre de la cellule. Des vagues successives de myoblastes sont à l'origine de deux générations de myotubes : les myoblastes primaires, ou myoblastes embryonnaires, à l'origine principalement des fibres à contractions lentes, et les myoblastes de seconde génération, ou myoblastes fœtaux, qui apparaissent au cours de la vie fœtale. Le myotube devient une cellule post-mitotique entièrement différenciée, le myocyte.

### Cellules satellites

Les cellules satellites, qui se situent en périphérie des fibres sous la lame basale, ne se différencient pas immédiatement et restent à l'état quiescent. Ce sont des progéniteurs myogéniques résidents qui interviennent dans la croissance pré- et postnatale du muscle, dans sa régulation et dans sa régénération. Suite à une blessure, les cellules satellites sont activées en réponse à des stimulus externes tels que des facteurs de croissance.

## Régulation

De façon générale, les voies de signalisation Notch/Numb sont les éléments régulateurs essentiels du muscle. Ils interviennent aussi bien au cours du développement des cellules musculaires qu'à l'état adulte au niveau de la cellule

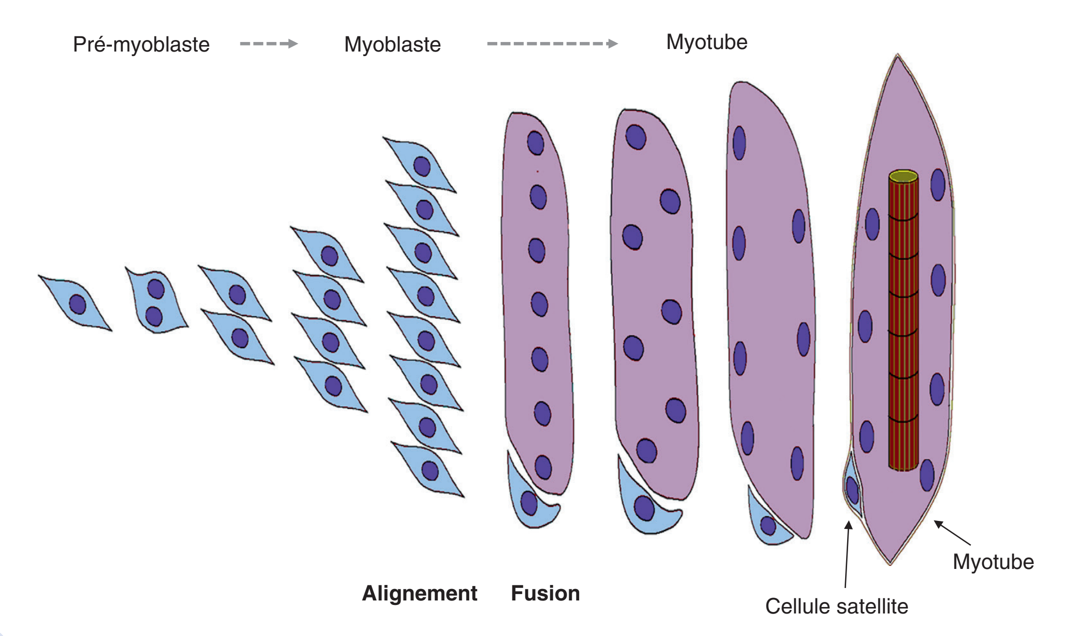



Figure 9.22

**Formation du myotube à partir du pré-myoblaste.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

satellite. En ce qui concerne le développement des cellules musculaires, les pré-myoblastes exposés à la signalisation Notch ne quittent pas le cycle cellulaire : en effet la voie Notch active la transcription des gènes *Hes1* et *Hes5*, qui codent des protéines activant la prolifération cellulaire. Cependant, s'il est primordial pour l'embryon de pouvoir garder ses précurseurs de muscle en division active grâce à Notch, il est essentiel qu'il puisse arrêter cette prolifération et enclencher le processus de différenciation. Numb permet le premier pas vers une différenciation des progéniteurs musculaires en myotube. Numb est exprimé dans les cellules en division dans la lèvre dorsale médiane du dermomyotome et dans le myotome lui-même. Il régule négativement Notch, permettant le passage d'une activité de division à une activité de différenciation. Numb interagit sur la régulation des gènes myogéniques, tels que *MyoD* et le gène de la desmine.

La détermination et la différenciation des cellules musculaires nécessitent l'induction de facteurs de transcription spécifiques, les MRF (*Myogenic Regulating Factors*). Parmi eux Myf5 (*Myogenic factor 5*), MyoD (*Myogenic Differentiation*) sont impliqués dans les phases de détermination, alors que MRF4 (*Myogenic Regulatory Factor 4*) et la myogénine sont impliqués dans la différenciation terminale des myocytes et leur fusion en myotubes. Une fois engagés dans la voie myogénique, ce sont les facteurs locaux qui font que les myocytes se définissent en myocytes lents ou rapides.

# La cellule musculaire squelettique chez l'adulte

## La cellule musculaire

### Description

La cellule ou fibre musculaire striée, ou myocyte, est une cellule post-mitotique cylindrique très allongée comprenant de nombreux noyaux en périphérie, des mitochondries volumineuses et un réticulum sarcoplasmique développé. Chaque cellule est limitée par le sarcolemme, qui comprend la membrane plasmique doublée par une lame basale renforcée extérieurement par des fibres de réticuline. La fibre musculaire contient du glycogène qui correspond à une réserve énergétique, et de la myoglobine qui est une protéine spécifique au muscle. La myoglobine fixe l'oxygène et est responsable de la couleur de certaines fibres. Au centre de la cellule, plusieurs milliers de myofibrilles sont à l'origine de la striation visible en microscopie optique. L'unité élémentaire de la myofibrille est le sarcomère (figures 9.23 et 9.24).

Le rôle principal de la fibre musculaire est la contraction. La contraction musculaire ne peut se réaliser que si le potentiel d'action est bien acheminé, que le système contractile est efficace et que les amarres sont solides.

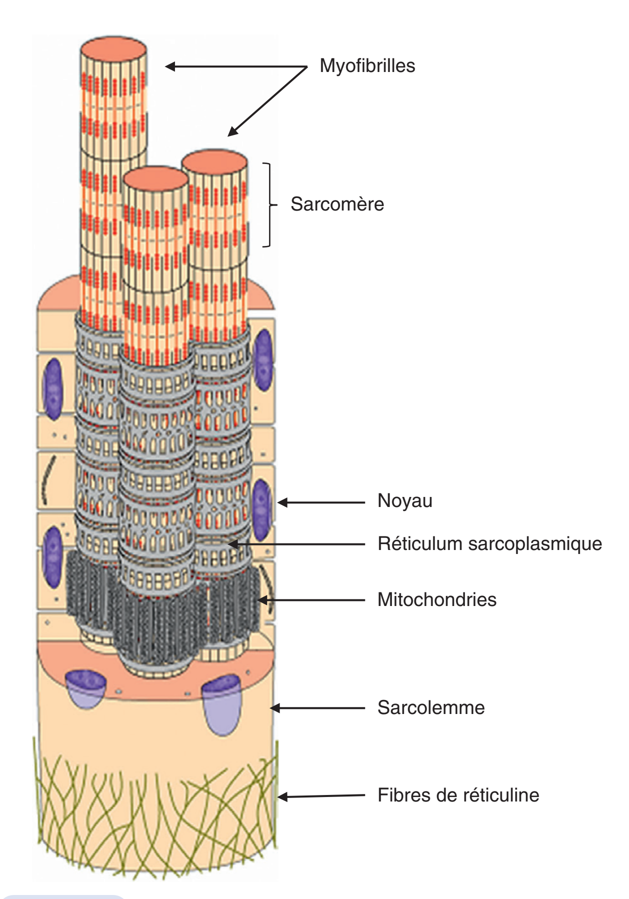



**Figure 9.23**

**Schéma d'une cellule musculaire striée squelettique.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

## De l'influx nerveux au niveau de la plaque motrice à la libération de calcium au sein du réticulum sarcoplasmique

L'importance de l'innervation est essentielle pour la fibre musculaire. Une unité motrice est formée d'un neurone moteur (ou motoneurone) situé dans la corne antérieure de la moelle épinière (ou moelle spinale), de son prolongement qui chemine dans le nerf périphérique et de l'ensemble des fibres musculaires qu'il innerve.

Chaque cellule musculaire est ainsi innervée et le signal nerveux de dépolarisation du nerf est transmis à celle-ci au niveau de la plaque motrice.

### *La plaque motrice au niveau de la jonction neuromusculaire*

La plaque motrice est une synapse particulière qui comprend une région présynaptique, une fente synaptique et une région postsynaptique (figure 9.25).

Dans la zone présynaptique, l'axone perd sa gaine de myéline mais reste entouré par les cellules de Schwann. Le cytoplasme contient de nombreuses mitochondries, des microtubules, des vésicules synaptiques qui contiennent de l'acétylcholine.

La fente synaptique est l'espace qui se situe entre l'axone et la cellule musculaire où les lames basales des deux cellules ont fusionné.

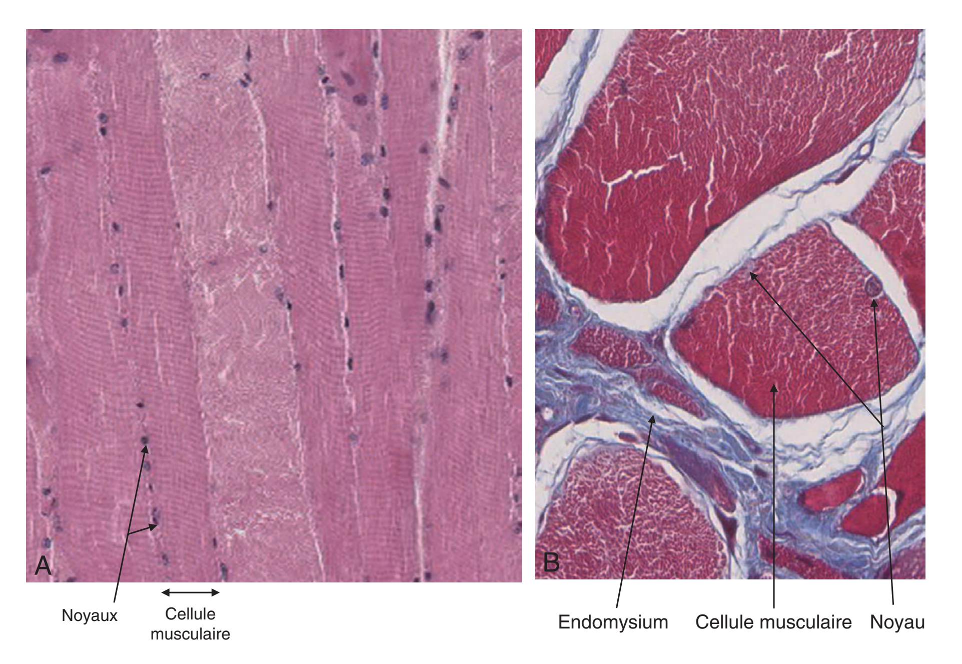



**Figure 9.24**

**Cellules musculaires striées squelettiques en microscopie optique.**
**A.** Coupe longitudinale. **B.** Coupe transversale.
*(Photographies des coupes histologiques par Anne-Marie Courtot.)*

Plaque motrice
Axone
Gaine de Schwann
Région présynaptique
Fente synaptique
Région postsynaptique
A
Vésicules synaptiques
Cellule musculaire

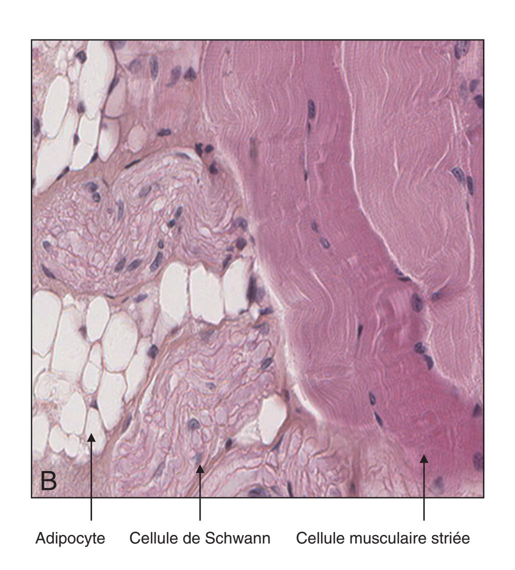



Figure 9.25

**Plaque motrice.**

**A.** Schéma d'une plaque motrice : région présynaptique, fente synaptique, région postsynaptique. **B.** Plaque motrice en microscopie optique.

*(Illustration par Damien Schoëvaërt et photographie de la coupe histologique par Anne-Marie Courtot.)*

La zone postsynaptique correspond au sarcolemme de la cellule musculaire qui fait de nombreux replis. C'est dans cette zone où la surface est amplifiée que se localisent les récepteurs à acétylcholine.

Lorsque l'onde de dépolarisation atteint la plaque motrice, elle provoque la libération massive de l'acétylcholine dans la fente synaptique. L'acétylcholine vient se fixer sur les récepteurs situés sur les replis du sarcolemme de la zone postsynaptique. La fixation de l'acétylcholine rend le sarcolemme perméable au sodium, ce qui est à l'origine d'une dépolarisation membranaire. Cette dépolarisation se forme à partir de la plaque motrice et se propage sur toute la surface de la cellule musculaire. L'acétylcholine est inactivée par action de l'acetylcholinestérase synthétisée par la cellule musculaire et présente sur la lame basale.

### Curare

Le curare est un poison qui se fixe sur le récepteur de l'acétylcholine et empêche la liaison de l'acétylcholine à son récepteur. La transmission de l'information ne peut plus se faire entre le nerf et le muscle. Son action entraîne une paralysie musculaire car les muscles ne peuvent plus se contracter.

**Pathologie**

### Myasthénie

La présence d'autoanticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine empêche l'acétylcholine de s'y fixer. Ces anticorps sont à l'origine de la myasthénie, caractérisée par une faiblesse musculaire progressive due à la diminution du nombre de récepteurs efficaces.

### *La triade au niveau de la fibre musculaire*

Le système canaliculaire de la cellule musculaire permet le stockage et la libération du calcium. Son unité élémentaire est la **triade** (figure 9.26 et 9.27). La triade est composée de trois structures membranaires : un tubule T transverse relié aux deux citernes terminales du réticulum sarcoplasmique par des pieds jonctionnels :

- la membrane plasmique, ou sarcolemme, émet de fines invaginations tubulaires appelées tubules transverses, ou **tubules T**, à l'intérieur du cytoplasme (sarcoplasme). Ces invaginations, tapissées par une lame basale à l'extérieur, ceinturent les myofibrilles au niveau des extrémités des bandes A ;
- le réticulum sarcoplasmique est spécialisé dans la séquestration d'ions $Ca^{2+}$. Il est formé d'éléments longitudinaux parallèles aux myofilaments qui s'anastomosent à

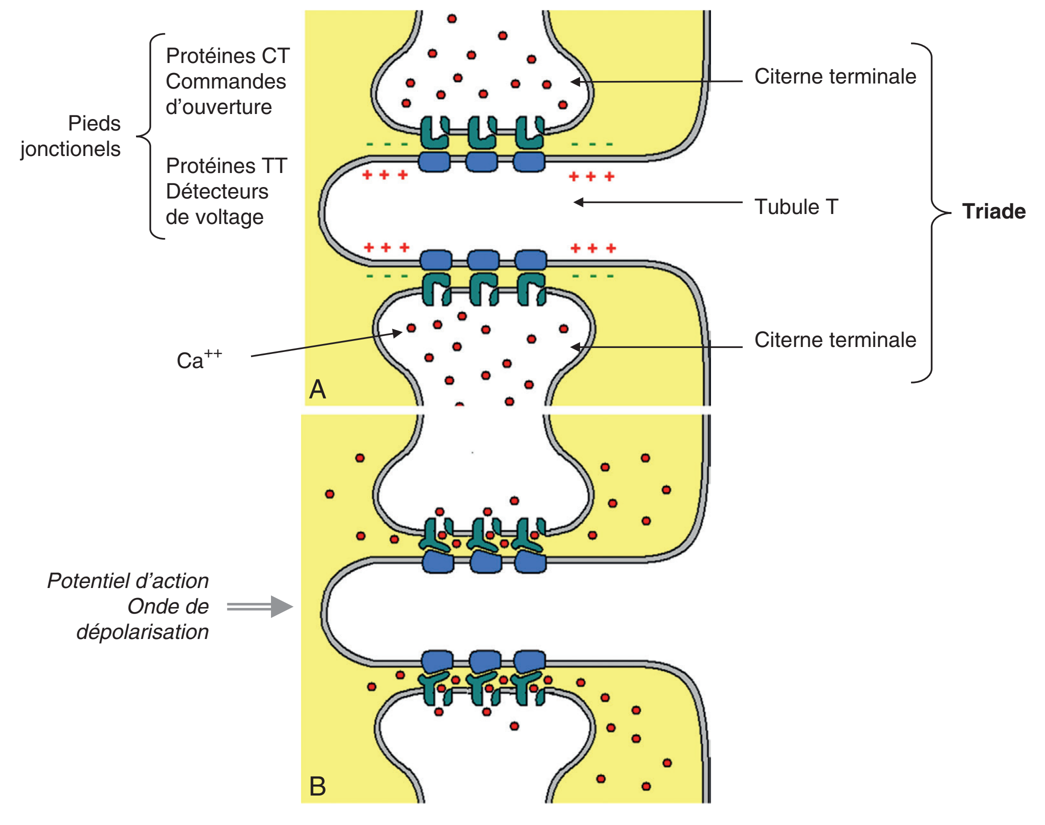



Figure 9.26

**Schéma d'une triade : A. Triade, B. Action de l'onde de dépolorisation au niveau de la triade.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

leurs extrémités pour former les **citernes terminales**. Les tubes longitudinaux comprennent de nombreuses pompes ATPase $Ca^{2+}$-dépendantes ;

Les pieds jonctionnels relient les tubules T aux citernes terminales. Ils comprennent des protéines TT, détecteurs de voltage, et des protéines CT, commandes d'ouverture.

Les tubules T permettent la transmission directe de l'onde de dépolarisation, initiée au niveau de la plaque motrice, aux citernes terminales par le biais des pieds jonctionnels. Le calcium ionisé, qui était concentré dans les citernes, est ainsi libéré dans l'espace situé entre les citernes et les myofibrilles (figure 9.26), et les ions $Ca^{2+}$ se fixent sur la troponine.

## Unité élémentaire de contraction : le sarcomère

### *Définition du sarcomère*

Le sarcomère est l'unité élémentaire de contraction du muscle strié. Il est situé entre deux stries Z et se répète à l'identique sur la longueur de la myofibrille (figure 9.28). Il contient des filaments épais de myosine et des filaments fins d'actine. Leur agencement au sein du sarcomère est responsable de l'alternance des bandes sombres A (anisotropes) et des bandes claires I (isotropes).

La bande A contient la myosine. Cette bande A est divisée en deux par la bande H qui contient de la créatine kinase catalysant la formation d'ATP. La strie M divise en deux la bande H. Dans les parties latérales de la bande A, l'actine et la myosine se chevauchent.

L'actine est le composant principal de la bande I. Elle fait partie d'un complexe troponine-tropomyosine-actine indispensable à la contraction. La tropomyosine est formée de deux polypeptides enroulés l'un sur l'autre et en relation étroite avec l'actine. La troponine est constituée de trois protéines : la protéine T qui se fixe à la tropomyosine, la protéine I qui empêche la liaison de l'actine à la myosine, et la protéine C qui fixe le calcium.

La strie Z correspond à l'interpénétration des filaments d'actine de deux sarcomères adjacents.

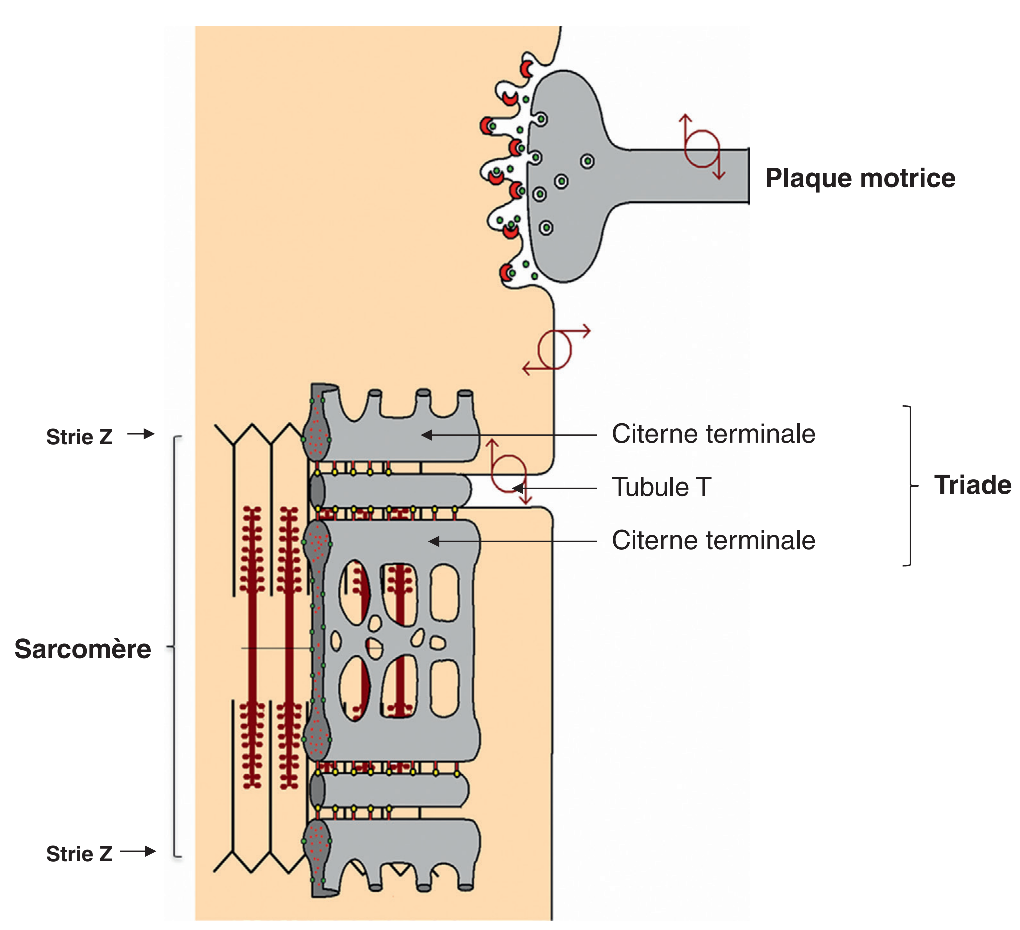



Figure 9.27

**Plaque motrice et triade.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

### *La contraction au niveau du sarcomère*

La contraction se fait par glissement des filaments les uns par rapport aux autres. La longueur des filaments de myosine et d'actine ne change pas. La bande A reste constante alors que les bandes I et H diminuent. Ce raccourcissement implique des changements répétitifs du lieu d'attache des filaments de myosine sur les filaments d'actine. Ces événements ne se réalisent qu'en présence de calcium. Les ions calcium, libérés à partir du réticulum sarcoplasmique à la suite de la stimulation, se fixent sur la sous-unité C de la troponine. Cette fixation provoque une modification de la configuration du complexe troponine-tropomyosine, ce qui libère ainsi les sites de fixation de la myosine au niveau de l'actine.

L'ATP, présent sur les têtes de myosine, est clivé en ADP et Pi, libérant de l'énergie qui est utilisée pour permettre la fixation et la libération des extrémités de myosine au niveau de l'actine. La tête de la myosine pivote et se replie en tirant le filament d'actine. Ce processus a pour conséquence le glissement des filaments les uns par rapport aux autres. Puis la tête de la myosine se détache de l'actine. Une nouvelle molécule d'ATP se fixe sur la myosine. L'ATP est clivé en ADP et Pi et les événements se répètent. Lorsque le calcium retourne dans le réticulum, la relaxation se produit : la myosine ne peut plus s'attacher à l'actine car les sites de fixation de l'actine sont recouverts par le complexe troponine-tropomyosine.

## Unité de cohésion : un continuum entre les protéines d'amarrage

Il existe un ensemble de protéines qui maintient la cohésion au cours de la contraction de la fibre musculaire. Celles-ci se localisent au sein du sarcomère, entre le sarcomère et la membrane sarcoplasmique et à l'extérieur de celle-ci :

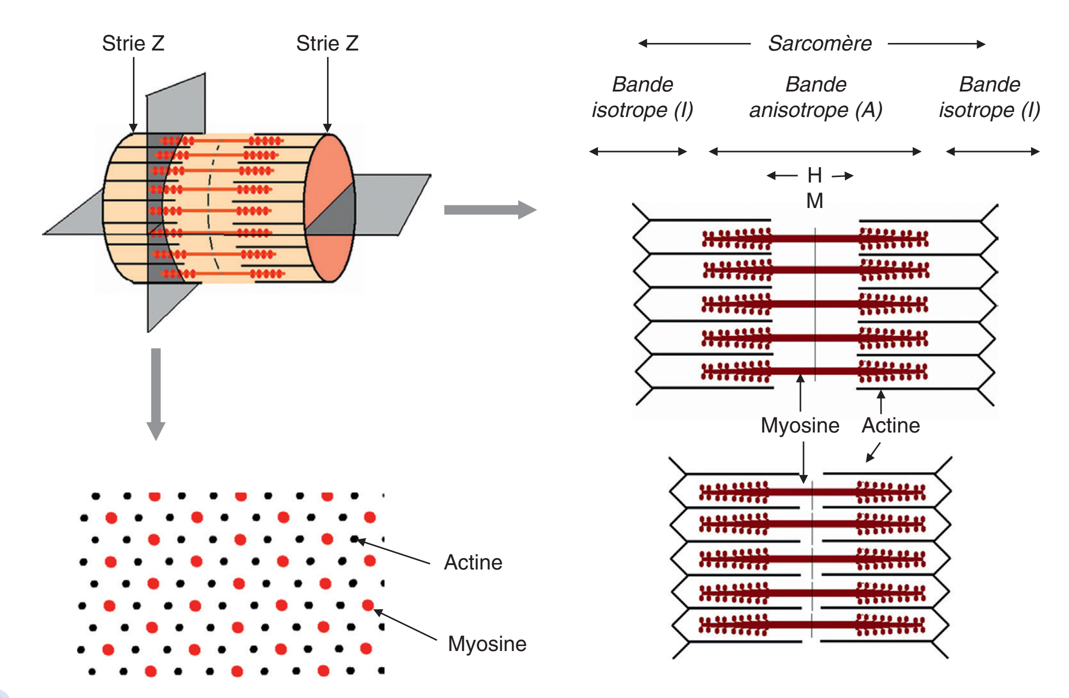



**Figure 9.28**

**Coupes transversale et longitudinale au niveau d'une myofibrille. Détail d'un sarcomère.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

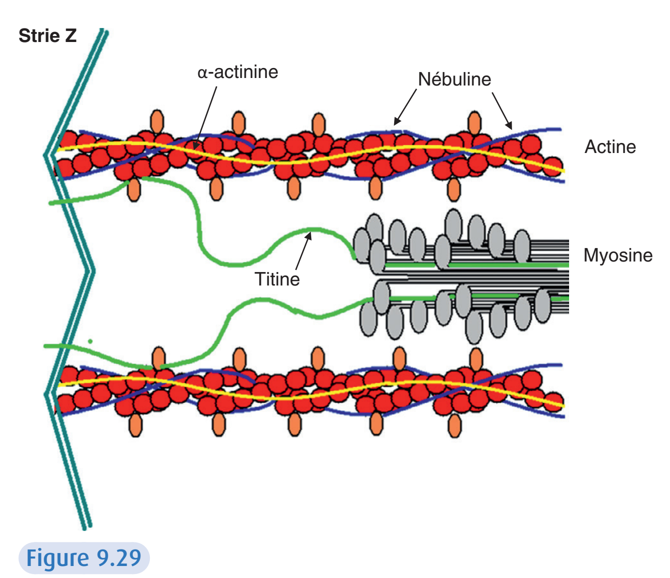



**Figure 9.29**

**Détail d'un sarcomère et des protéines de cohésion.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

• au sein du sarcomère (figure 9.29), des éléments du cytosquelette assurent l'organisation des myofilaments. La strie Z est le lieu d'insertion des filaments d'actine. La nébuline s'entoure autour de chaque filament d'actine jusqu'à la strie Z et les filaments d'actine sont reliés entre eux et au niveau du disque Z par l'α-actinine. La titine maintient les filaments de myosine en reliant la strie M à la strie Z ;

• entre les myofibrilles, la desmine est une protéine appartenant aux filaments intermédiaires. Elle encercle les stries Z (figure 9.30) et relie les myofibrilles adjacentes les unes aux autres. La plectine relie les filaments de desmine entre eux ;

• entre l'appareil contractile de la cellule et la membrane sarcoplasmique**,** la dystrophine relie le cytosquelette de la cellule musculaire à la membrane plasmique et à la matrice extracellulaire (figure 9.30) : la dystrophine se lie d'une part à l'actine non sarcomérique et d'autre part à un complexe de glycoprotéines transmembranaires, le complexe des dystroglycanes. Les dystroglycanes relient ainsi la dystrophine à la laminine. L'ensemble est en relation avec les fibres de collagène de l'endomysium.

Les costamères sont des épaississements et des densifications sous-sarcolemmiques situés en regard des stries Z (figure 9.30). Ils sont analogues aux plaques d'adhérence (ou contacts focaux) et comprennent l'α-actinine

des disques Z, des protéines cytoplasmiques telles que la vinculine et la taline, et des intégrines se liant à la fibronectine de la matrice extracellulaire.

**Pathologie**

### Dystrophie musculaire de Duchenne

Le terme de dystrophie musculaire désigne un ensemble de maladies qui touchent les muscles et qui apparaissent généralement dans l'enfance. Les muscles atteints s'hypertrophient par dépôt de graisses et de tissu conjonctif, et les fibres musculaires dégénèrent et s'atrophient. La forme la plus répandue et la plus grave de cette maladie est la dystrophie musculaire progressive de Duchenne (DMD). Cette maladie concerne la dystrophine. Sa fonction est de renforcer et de stabiliser le sarcolemme pour lui permettre de résister à la pression liée à la contraction musculaire en maintenant un lien mécanique entre le cytosquelette et la matrice extracellulaire. La DMD se caractérise par un déficit en dystrophine, une maladie héréditaire de transmission récessive liée à l'X. Le gène *DMD* localisé sur le bras court du chromosome X est muté ou délété. Les femmes porteuses peuvent transmettre le gène anormal. L'anomalie touche un garçon sur 3500. Cette affection très grave est habituellement diagnostiquée entre la deuxième et la sixième année de vie : des enfants actifs et apparemment normaux deviennent maladroits et commencent à tomber fréquemment parce que leurs muscles s'affaiblissent et se détruisent graduellement. Comme les cellules satellites disparaissent progressivement, les fibres musculaires ne sont pas remplacées et le mal progresse à partir des extrémités et finit par atteindre les muscles de la tête et du thorax.

### Les différents types de cellules musculaires striées

Les cellules musculaires striées squelettiques sont classées en deux types selon des critères physiologiques, biochimiques et histologiques : les cellules de type 1 (rouges), les cellules de type 2 (blanches) :

- les fibres de type 1 sont à l'origine de contractions lentes et prolongées. Leur énergie provient d'un métabolisme de type aérobie. Elles sont riches en mitochondries et en myoglobine. La myoglobine donne à ces fibres leur couleur rouge et fixe l'oxygène ;
- les fibres de type 2 sont à l'origine de contractions rapides. Responsables du mouvement, elles utilisent principalement le métabolisme glycolytique mais peuvent également utiliser le métabolisme de type aérobie.

Les muscles sont constitués d'un mélange des deux types de fibres. Leurs proportions varient selon les individus et selon le muscle concerné.

## La cellule satellite

La cellule satellite est en relation étroite avec la cellule musculaire. C'est une cellule quiescente, située sous la lame basale, en contact direct avec la membrane plasmique (sarcolemme) de la cellule musculaire par l'intermédiaire de nanotubes et avec le tissu conjonctif avoisinant avec lequel elle forme une niche cellulaire.

La cellule satellite présente les caractéristiques de cellule souche : elle est le plus souvent quiescente au stade G0 du cycle cellulaire dans des conditions physiologiques stables, mais elle peut s'activer sous l'influence de différents stimulus et entrer dans le cycle cellulaire en G1. Les cellules satellites, formées à partir des progéniteurs embryonnaires, expriment le facteur de transcription Pax7, ainsi que son homologue Pax3 dans certains muscles, la M-cadhérine et CD34.

Les cellules satellites interviennent dans le développement musculaire postnatal, dans la régulation des cellules musculaires et dans la régénération musculaire.

### Développement postnatal

Le nombre de cellules musculaires que l'on trouve chez l'adulte est défini dans la période périnatale. Les cellules musculaires se développent par augmentation du nombre de noyaux par cellule grâce à l'activation des cellules satellites et par addition de substances contractiles.

### Régulation musculaire

Dans la période périnatale et chez l'adulte, le nombre de noyaux par cellule musculaire striée est un facteur limitant le développement de l'appareil contractile. À chaque noyau correspond une surface de cytoplasme qui lui est associée. Le développement du système contractile est régulé par l'activation des cellules satellites. Ce processus correspond à une augmentation de volume de la cellule dénommée hypertrophie (figure 9.31A). L'hyperplasie, qui correspond à l'augmentation du nombre de cellules, n'est pas fréquente pour la cellule musculaire striée squelettique qui est une cellule post-mitotique.

### Régénération des cellules musculaires

Les fibres musculaires peuvent se régénérer après blessure si la membrane basale reste continue. Les fibres musculaires régénèrent de façon continue ou discontinue (figure 9.31B).

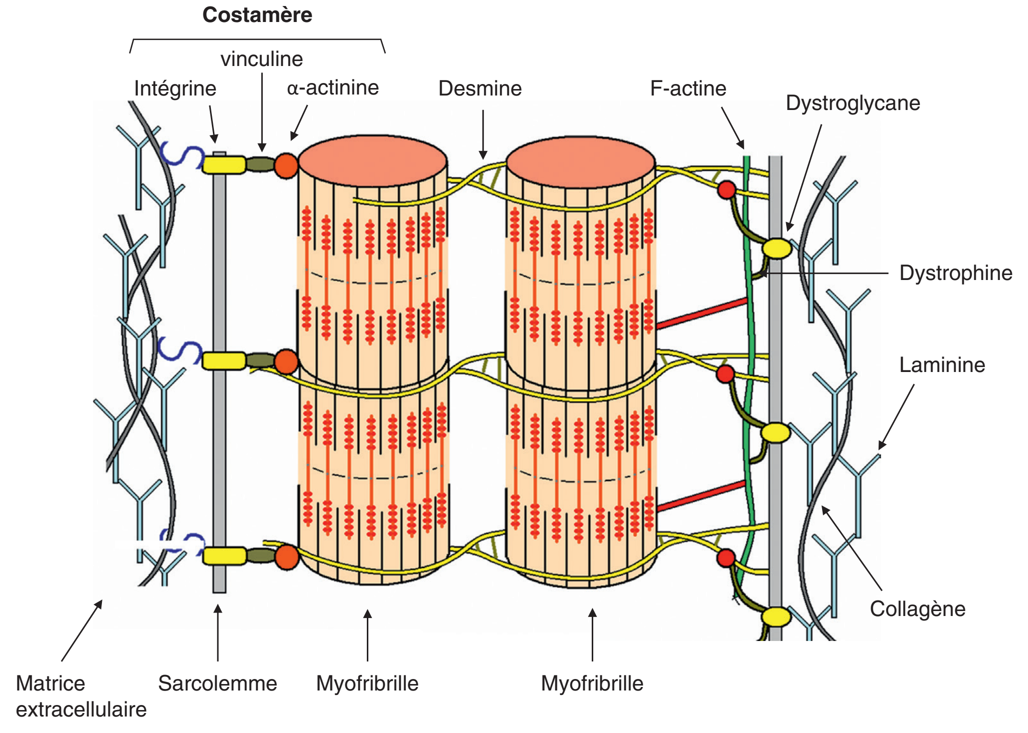



Figure 9.30

**Protéines de cohésion de la cellule musculaire striée squelettique.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

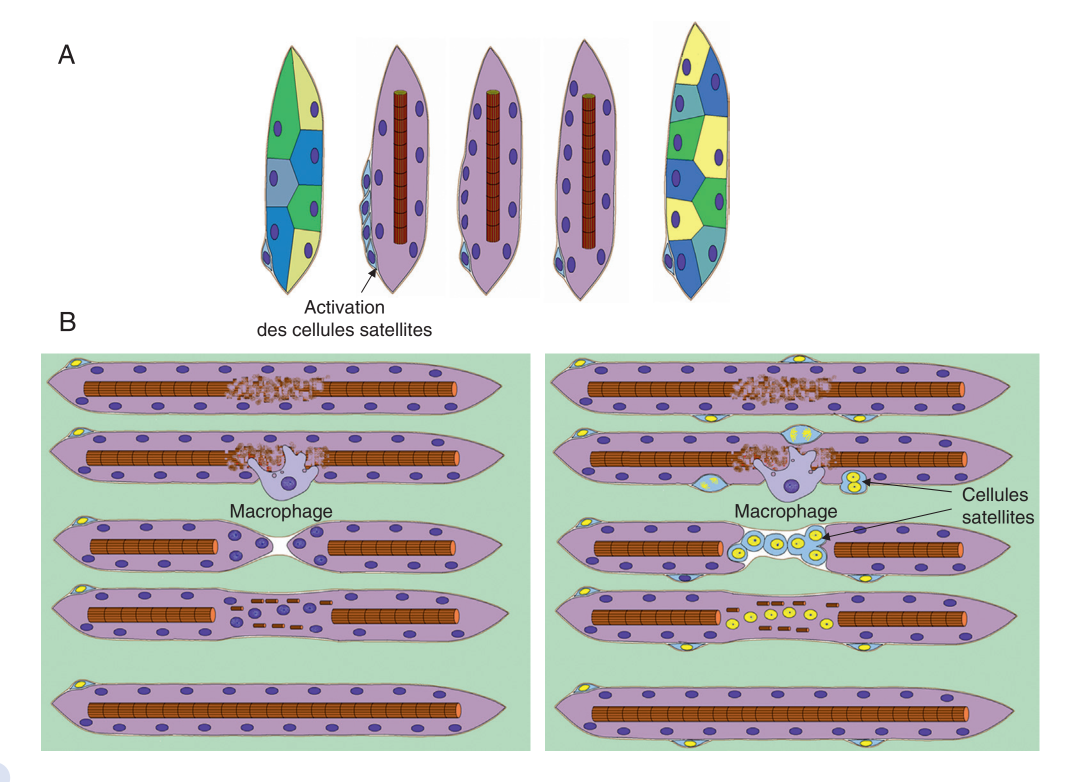



Figure 9.31

**Régulation et régénération des cellules musculaires striées..**
**A.** La régulation musculaire. **B.** Régénération continue (gauche) et régénération discontinue (droite).
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

### *Régénération continue*

Les macrophages pénètrent dans la région lésée de la fibre musculaire et phagocytent les débris nécrotiques. Quelques jours après, les noyaux des fibres se déplacent dans les deux terminaisons qui progressent l'une vers l'autre. Les noyaux se disposent en ligne. Les bourgeons néoformés fusionnent et reconstituent une fibre intacte en 4 semaines environ.

### *Régénération discontinue*

Dans les conditions où la lésion est importante, la régénération est discontinue et implique l'activation des cellules satellites. Les macrophages nettoient les débris provenant de la fibre endommagée. Puis les cellules satellites commencent à se diviser et progressent les unes vers les autres pour occuper la zone nécrosée. Elles se disposent en ligne, fusionnent pour former un myotube qui se transforme ensuite en fibre mature.

Les cellules satellites, formées à partir des progéniteurs embryonnaires, expriment le facteur de transcription Pax7, ainsi que son homologue Pax3 dans certains muscles. Ces cellules souches du muscle du squelette adulte demeurent dans un état quiescent, en périphérie des fibres musculaires. La cellule satellite exprime le récepteur Notch 1. L'expression de Delta 1, ligand de Notch 1, est induite dans les cellules satellites dans certaines circonstances; les cellules satellites sortent alors de l'état quiescent et activent la voie de la prolifération cellulaire Notch. Une fois activées, elles prolifèrent avant de se différencier mais il subsiste toujours un réservoir de cellules souches satellites. Ce n'est qu'en présence de la protéine Numb, qui inhibe la voie Notch, que les cellules satellites vont secondairement se différencier.

# Le muscle strié squelettique

## Organisation

Le muscle est organisé en fascicules qui regroupent un ensemble de cellules ou fibres musculaires. Chaque fibre musculaire contient des myofibrilles qui sont composées d'une succession de sarcomères, le sarcomère étant l'unité élémentaire contractile contenant les myofilaments (figure 9.32A).

## Enveloppes

Le muscle strié squelettique est entouré d'enveloppes conjonctives. Un des rôles de ces enveloppes est la transmission des forces produites par la contraction des cellules musculaires. L'enveloppe conjonctive la plus externe est dénommée épimysium; elle est dense et composée de fibres de collagène disposées en plans superposés perpendiculaires les uns aux autres (figure 9.32B). Elle contient des artérioles, des veinules, des vaisseaux lymphatiques et des nerfs. Le muscle est subdivisé en faisceaux (fascicules) par des cloisons conjonctives issues de l'épimysium et dénommées périmysium. Ce périmysium est en relation avec l'endomysium qui entoure chaque fibre musculaire. L'endomysium est une fine trame conjonctive qui contient des fibres de collagène et des fibres de réticuline, des fibres nerveuses et des capillaires sanguins et lymphatiques. Il est en relation avec la cellule musculaire et la cellule satellite et forme avec celles-ci une véritable niche cellulaire.

## Attaches musculaires

Les muscles squelettiques s'attachent aux os soit par des attaches directes, soit par des attaches indirectes. Dans le cas des attaches directes, l'épimysium est directement soudé au périoste d'un os ou au périchondre d'un cartilage. Dans le cas des attaches indirectes, les enveloppes conjonctives se prolongent par une aponévrose ou un tendon (cf. *supra* «Articulations»).

## Innervation et vascularisation

Chaque muscle est innervé. Le nerf traverse l'épimysium au point moteur. Il contient des fibres motrices et des fibres sensitives.

### Innervation motrice

L'unité motrice est définie comme un ensemble composé d'un motoneurone alpha et des fibres musculaires qu'il innerve. Le corps cellulaire du motoneurone est dans la corne antérieure de la moelle épinière et l'axone se termine au contact de chaque fibre musculaire striée ordinaire par une plaque motrice.

### Innervation sensitive

L'innervation sensitive renseigne l'organisme sur l'état de tension du muscle. Elle fait partie de l'arc réflexe spinal d'étirement. Elle s'effectue au niveau des fuseaux neuromusculaires et au niveau des organes neurotendineux de Golgi.

#### *Au niveau des fuseaux neuromusculaires*

Les fuseaux neuromusculaires, ou fuseaux neurosensoriels, sont des mécanorécepteurs qui contiennent deux types de fibres musculaires striées intra-fusales, des fibres nerveuses sensorielles de types 1 et 2 (fibres afférentes) et des fibres motrices (efférentes) entourées par une capsule conjonctive. Cette capsule conjonctive comprend deux gaines, externe et interne. La gaine interne est unie à la gaine externe et à l'endomysium, rendant ainsi le système cohésif (figure 9.33).

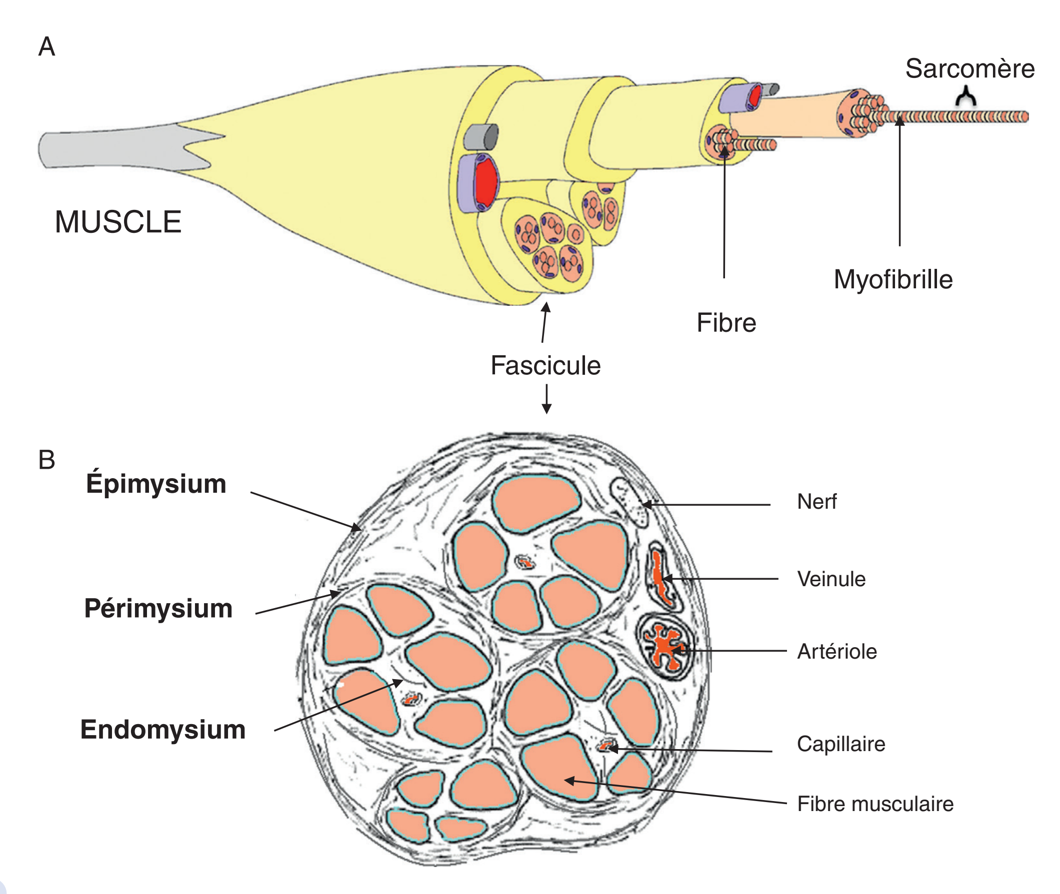



Figure 9.32

**Le muscle strié squelettique.**
**A.** Organisation du muscle strié squelettique. **B.** Enveloppes conjonctives du muscle strié squelettique.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

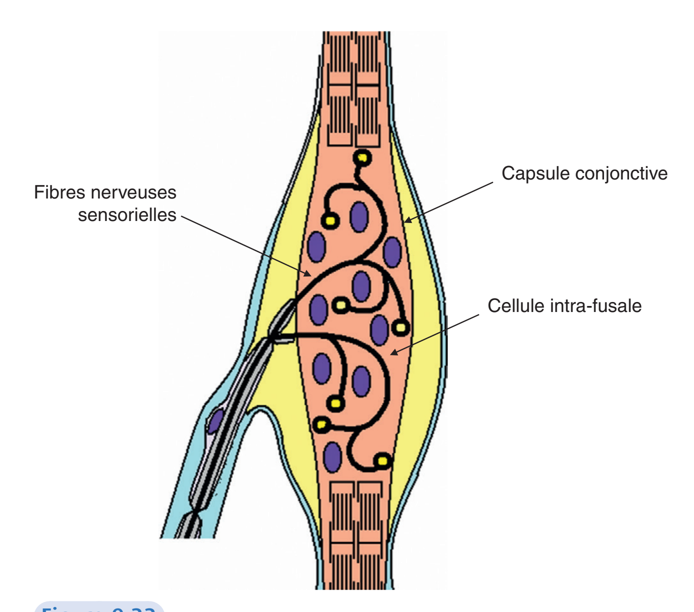



Figure 9.33

**Fuseau neuromusculaire.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

Les fibres nerveuses sensorielles issues des neurones des ganglions rachidiens s'entourent autour des cellules intra-fusales. Ces cellules ont la particularité d'avoir leurs noyaux en position centrale et leurs myofibrilles en position périphérique. Les fibres nerveuses sensorielles de type 1, à conduction rapide, sont en relation avec les motoneurones de la corne antérieure. Les fibres nerveuses sensorielles de type 2, à conduction lente, sont en relation avec les interneurones, puis avec les motoneurones. Les motoneurones ajustent la longueur des fibres en fonction du degré d'étirement du muscle.

### *Au niveau des organes neurotendineux de Golgi*

Ces organes neurotendineux sont spécifiquement sensibles à la tension du tendon. Ils sont situés sur le trajet des fibres de collagène, soit dans la jonction myotendineuse soit dans le tendon. Ils comprennent une fine capsule conjonctive, un faisceau tendineux, un nerf afférent contenant une gaine

péri-neurale, et des fibres nerveuses qui s'enroulent autour des fibres conjonctives. La percussion du tendon rotulien est à l'origine du réflexe rotulien.

## Vascularisation

La vascularisation est abondante; elle permet de répondre aux besoins énergétiques du muscle. Des artères pénètrent dans l'épimysium, se ramifient dans le périmysium et deviennent des capillaires dans l'endomysium. Ce réseau capillaire se jette dans les veinules et les veines du périmysium.



### L'ESSENTIEL À RETENIR

- Le squelette axial (colonne vertébrale et côtes) dérive du sclérotome. Les cellules de la portion ventrale du sclérotome migrent autour de la chorde pour former l'ébauche des corps vertébraux. Au cours de la 5e semaine du développement, les processus costaux des vertèbres s'allongent pour former les côtes. Le squelette appendiculaire (membres) dérive de la somatopleure à partir d'un bourgeon mésenchymateux. La morphogenèse des membres se déroule entre la 4e et la 8e semaine.
- Le tissu osseux apparaît pendant la vie fœtale à partir d'une maquette mésenchymateuse puis se développe en suivant la croissance de l'enfant. On distingue l'ossification primaire (endochondrale ou endoconjonctive), à l'origine de l'os primaire, de l'ossification secondaire. Le tissu osseux primaire est non fonctionnel et non lamellaire. Le tissu osseux secondaire est fonctionnel, lamellaire, et évolue soit vers un os spongieux soit vers un os dense haversien (ostéones). L'ossification fait intervenir l'apposition ostéoblastique (ostéoblastes et ostéocytes) et la résorption chondroclastique (chondroclastes, ossification primaire) ou ostéoclastique (ostéoclastes, ossification secondaire). Le tissu osseux se remanie continuellement chez l'adulte pour se renouveler et s'adapter aux contraintes mécaniques.
- Les os sont reliés les uns aux autres par des articulations. Les diarthroses permettent des mouvements de grande amplitude. L'articulation est entourée d'une capsule fibreuse et contient en son centre la cavité synoviale. La capsule contient une couche fibreuse externe en continuité avec le périoste des os et une couche interne, la membrane synoviale. La membrane synoviale, riche en synoviocytes, élabore un liquide synovial (nutrition du cartilage articulaire) qui va s'épancher dans la cavité synoviale. Le ménisque, constitué d'un cartilage fibreux très résistant, amortit les chocs et améliore la congruence de l'articulation. Les ligaments relient les pièces osseuses adjacentes de l'articulation et les tendons les pièces osseuses à des éléments musculaires.
- La cellule musculaire striée squelettique dérive des somites. Au niveau des somites, elle provient du myotome dérivé du dermomyotome. Les cellules migrent vers les bourgeons des membres en trois vagues successives. Les cellules se multiplient puis sortent de la phase de multiplication pour s'aligner et fusionner entre elles, formant un myotube puis une cellule striée squelettique, ou myocyte, cellule multinucléée comprenant un appareil contractile en son centre.
- La cellule satellite est une cellule qui garde les caractéristiques de cellule souche et qui se situe sous la lame basale de la cellule musculaire striée squelettique. Elle intervient au cours de la période fœtale, de la régénération et de la régulation sarcomérique.
- Le rôle principal de la cellule musculaire striée squelettique est la contraction; celle-ci ne peut se réaliser que si : (1) le potentiel d'action est bien acheminé au niveau de la plaque motrice et de la triade; (2) le système contractile est efficace — chaque fibre musculaire contient des myofibrilles qui sont composées d'une succession de sarcomères, unités élémentaires contractiles contenant de l'actine et de la myosine —; (3) les amarres intra- et extracellulaires sont solides et en relation avec les enveloppes conjonctives.

## ENTRAÎNEMENT 9 **QCM**

### QCM 1

L'ossification primaire endochondrale :

**A** Se fait à partir d'un périchondre.
**B** Se fait à partir d'une maquette cartilagineuse.
**C** Aboutit à la formation d'un os non lamellaire.
**D** Résulte de l'inclusion d'un bourgeon conjonctivo-vasculaire.
**E** Résulte de la pénétration d'un bourgeon conjonctivo-vasculaire.

### QCM 2

Les lamelles osseuses :

**A** Se mettent en place pendant la vie fœtale.
**B** Sont remaniées.
**C** Sont synthétisées par les ostéoclastes.
**D** Comportent des fibres de collagène plexiformes.
**E** Sont absentes dans l'os spongieux.

### QCM 3

La formation du muscle strié squelettique des membres :

**A** Se fait à partir de la somatopleure.
**B** Fait intervenir la migration des myoblastes.
**C** Implique la fusion des myoblastes.
**D** Est régulée par la voie de signalisation Notch.
**E** Débute au cours de la 8e semaine du développement.

### QCM 4

La jonction neuromusculaire :

**A** Comprend des fentes synaptiques secondaires.
**B** Est composée d'une triade.
**C** Fait intervenir l'acétylcholine comme neurotransmetteur.
**D** A sa fonction altérée par la toxine botulique.
**E** A sa fonction altérée par le curare.

### QCM 5

Les muscles striés squelettiques des membres dérivent :

**A** Des sept premières paires de somitomères.
**B** Des somites.
**C** Des myotomes.
**D** Des épimères.
**E** Des hypomères.

### QCM 6

Les éléments suivants sont présents au niveau du sarcomère :

**A** L'actine.
**B** La desmine.
**C** La dystrophine.
**D** La titine.
**E** La nébuline.

### QCM 7

La formation d'une cellule musculaire striée squelettique nécessite :

**A** Des fusions cellulaires.
**B** Une migration cellulaire.
**C** Un arrêt définitif des divisions cellulaires.
**D** La présence de tubules sarcoplasmique.
**E** La présence d'un réticulum sarcoplasmique.

### QCM 8

Au niveau du muscle strié squelettique, la triade comprend :

**A** Un tubule.
**B** Un sarcomère.
**C** Une strie Z.
**D** Du réticulum sarcoplasmique.
**E** Deux citernes terminales.

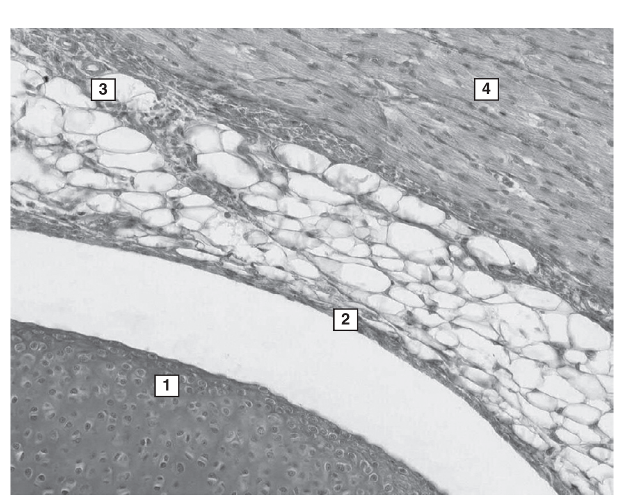
### QCM 9

La cellule satellite :

**A** Est en relation étroite avec la cellule musculaire striée.
**B** Exprime le facteur de transcription Pax7.
**C** Intervient dans la régénération continue des cellules musculaires striées.
**D** Est une cellule post-mitotique.
**E** Contient des sarcomères.

### QROC

Donnez pour chaque numéro le nom de l'élément correspondant.



Chapitre 10

# Appareil digestif

PLAN DU CHAPITRE

L'appareil digestif s'étend de la cavité buccale jusqu'à l'anus. Il a pour rôle de transformer mécaniquement et chimiquement les substances nutritives de manière à favoriser leur absorption. Ainsi, les aliments sont ingérés, fragmentés, digérés, absorbés et les déchets sont éliminés. L'appareil digestif comporte deux structures qui se distinguent par leurs origines embryologiques et leurs structures : la première correspond aux deux extrémités du tube digestif et la deuxième correspond à ce que l'on nomme « le tube digestif proprement dit ». À ces structures sont annexées des glandes : les glandes salivaires, le foie et le pancréas qui participent au processus de digestion. L'appareil digestif se développe à partir de l'intestin primitif.

# Embryologie de l'appareil digestif

L'intestin primitif dérive du lécithocèle secondaire tapissé par l'entoblaste. L'intestin primitif comporte trois régions : l'intestin antérieur, l'intestin moyen et l'intestin postérieur. Ces trois régions de l'intestin primitif sont à l'origine de la formation des différents segments du tube digestif, de la cavité buccale jusqu'au canal anal, ainsi que du développement des glandes digestives, le foie, le pancréas et la vésicule biliaire.

## Mise en place de l'intestin primitif

L'intestin primitif se forme à partir de la délimitation de l'embryon à la 4e semaine du développement embryonnaire (figure 10.1). Les plicatures longitudinale et transversale de l'embryon vont entraîner l'incorporation d'une partie de la cavité du lécithocèle secondaire dans l'embryon. Ce lécithocèle intra-embryonnaire issu de l'entoblaste est à l'origine de l'intestin primitif (figure 10.2).

L'intestin primitif est la cavité située entre la membrane pharyngienne dans la partie antérieure de l'embryon et la membrane cloacale dans la partie postérieure de l'embryon. L'intestin primitif est connecté à la vésicule ombilicale dans sa partie moyenne par le canal vitellin.

La membrane pharyngienne et la membrane cloacale vont involuer respectivement à la 4e semaine et à la 9e semaine du développement embryonnaire.

L'intestin primitif est vascularisé par des branches de l'aorte. Trois régions de l'intestin peuvent être distinguées : l'intestin antérieur vascularisé par l'artère cœliaque, l'intestin moyen vascularisé par l'artère mésentérique supérieure, et l'intestin postérieur vascularisé par l'artère mésentérique inférieure (figure 10.3).

L'intestin primitif est formé à partir du feuillet entoblastique. L'entoblaste sera à l'origine de la formation des épithéliums des différents segments du tube digestif et des glandes digestives. Le mésenchyme entourant l'intestin primitif sera à l'origine de la formation des tissus musculaires et conjonctifs de l'appareil digestif.

Au cours de la délimitation, les lames latérales du mésoblaste vont s'accoler sur la ligne médiane et seront à l'origine de la formation du méso dorsal et du méso ventral. Le méso dorsal relie l'intestin primitif à face dorsale de l'embryon. Le méso ventral relie l'intestin antérieur à la face ventrale de l'embryon. Ces deux mésos seront situés en position intrapéritonéale ou en position rétropéritonéale en fonction du développement de l'intestin et de ses différentes rotations.

## Développement de l'intestin antérieur

L'intestin antérieur correspond à la région de l'intestin qui va de la membrane pharyngienne au début du duodénum (figure 10.4). Le segment crânial formera l'intestin pharyngien et le segment caudal l'œsophage, l'estomac, le duodénum. L'intestin pharyngien sera à l'origine de la formation de la cavité buccale, du pharynx et des glandes cervicales (thyroïde, amygdales, thymus, parathyroïdes). L'intestin antérieur sera aussi à l'origine de la formation du foie, du pancréas et de la vésicule biliaire.

### Intestin pharyngien

L'intestin pharyngien est à l'origine de la formation de la muqueuse bucco-pharyngée qui tapisse la cavité buccale et le pharynx. L'intestin pharyngien correspond à la paroi interne des arcs branchiaux.

Au niveau des faces latérales de l'intestin pharyngien, des replis internes des arcs branchiaux forment les poches endobranchiales. La première poche endobranchiale va former le récessus tubotympanique qui sera à l'origine du développement de la trompe auditive (d'Eustache) et de la caisse du tympan. La partie distale de la caisse du tympan va s'accoler au fond de la première poche ectobranchiale pour former le tympan. La deuxième poche endobranchiale formera l'amygdale palatine. La troisième poche endobranchiale est à l'origine de deux structures ventrale et dorsale. La structure ventrale forme l'ébauche du thymus. Les deux ébauches thymiques droite et gauche migrent en direction caudale pour fusionner sur la ligne médiane

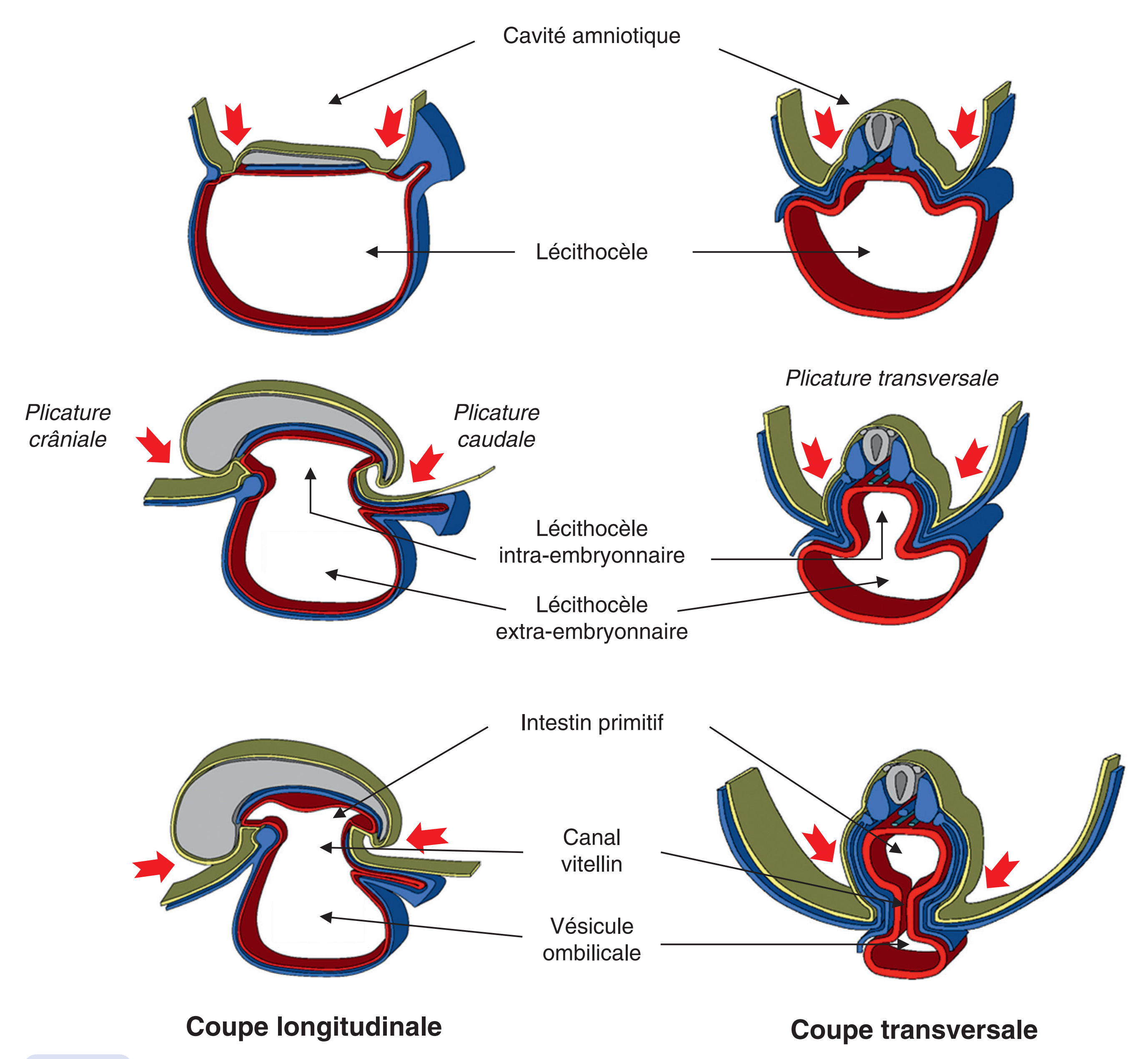



Figure 10.1

**Délimitation de l'embryon et mise en place de l'intestin primitif.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

et donner le thymus. La structure dorsale est à l'origine de la formation de la parathyroïde inférieure. La quatrième poche endobranchiale formera la parathyroïde supérieure. La cinquième poche endobranchiale est rudimentaire et ne se développe pas.

Le plancher de l'intestin pharyngien sera à l'origine de la formation de la langue et de la thyroïde. La langue se forme à partir du développement de bourgeons des arcs branchiaux au niveau du plancher de l'intestin pharyngien (figure 10.5). Les premiers arcs branchiaux sont à l'origine de la formation du tuberculum impar sur la ligne médiane et de deux bourgeons latéraux. Ces trois structures vont se développer pour former la partie antérieure de la langue, ou corps de la langue. Les deuxièmes arcs branchiaux sont à l'origine de la formation de la copula. Les troisièmes arcs branchiaux sont à l'origine de la formation de bourgeons latéraux qui vont fusionner pour donner l'éminence hypobranchiale. L'éminence hypobranchiale sera à l'origine de la formation de l'épiglotte. La fusion des structures dérivées des deuxièmes et troisièmes arcs branchiaux va former la partie postérieure de la langue, ou racine de la langue. La thyroïde se forme à partir d'un bourgeonnement de l'entoblaste sur la

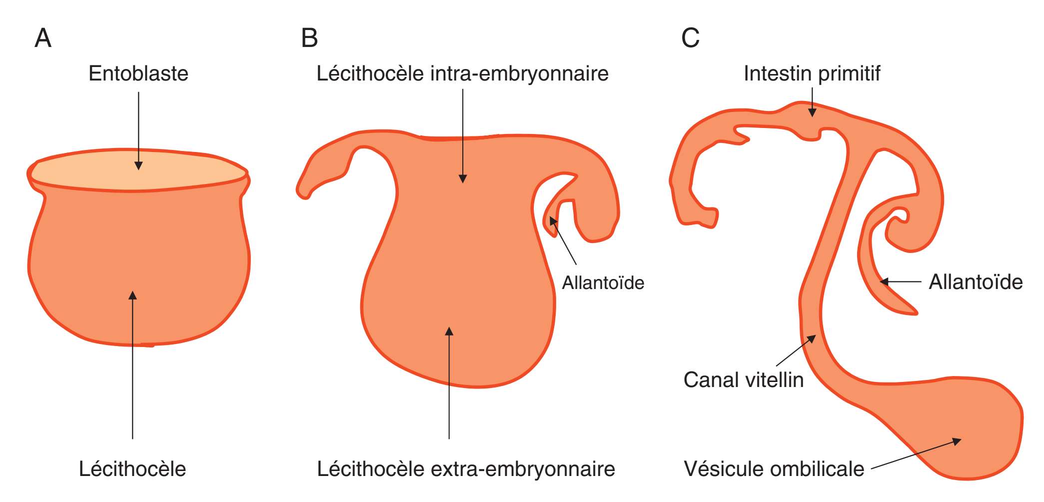



**Figure 10.2**

**Développement de l'intestin primitif à partir du lécithocèle.**
**A.** J21. **B.** J24. **C.** J27.
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

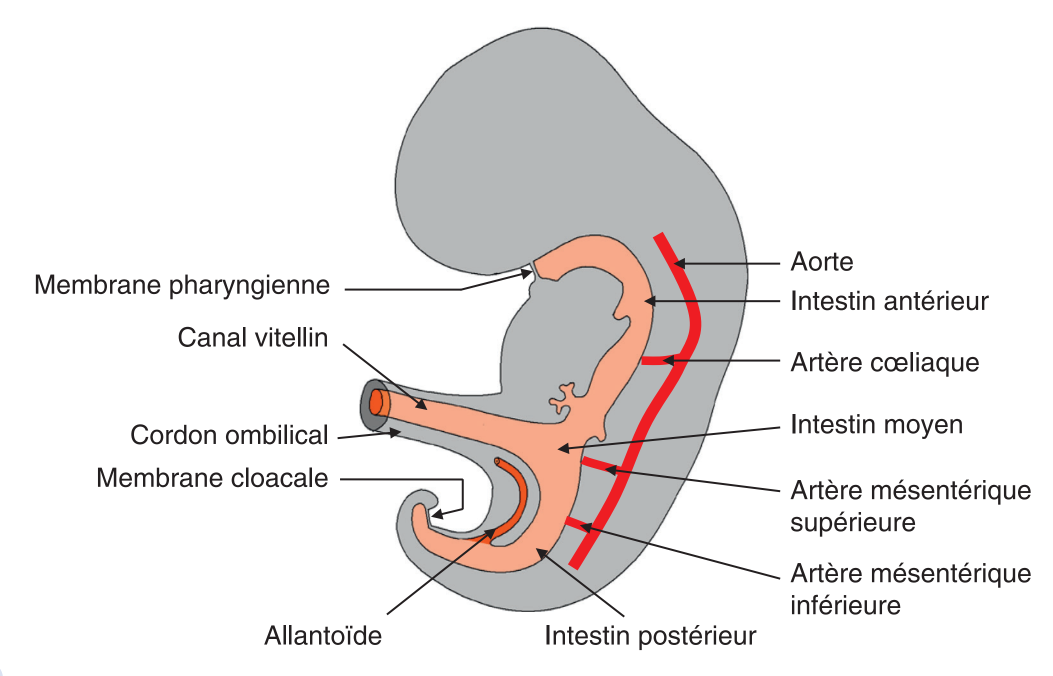



**Figure 10.3**

**Intestin primitif au 30e jour du développement embryonnaire.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

ligne médiane au niveau du foramen cæcum entre le tuberculum impar et la copula. L'ébauche thyroïdienne va migrer au niveau de la face antérieure du cou en direction caudale pour former la thyroïde en avant du cartilage thyroïde.

## Œsophage

L'œsophage fait suite à l'intestin pharyngien. Son développement va être lié au développement de l'ébauche respiratoire (figure 10.4). Le clivage de l'œsophage avec la trachée se fera entre les 24e et 34e jours. L'œsophage reste médian, accolé à la paroi postérieure de l'embryon. L'œsophage va subir un processus d'allongement rapide selon l'axe longitudinal. À la 6e semaine du développement embryonnaire, l'œsophage mesure 1 mm pour un embryon de 7 mm, et à la 7e semaine du développement embryonnaire, l'œsophage mesure 5 mm pour un embryon de 20 mm.

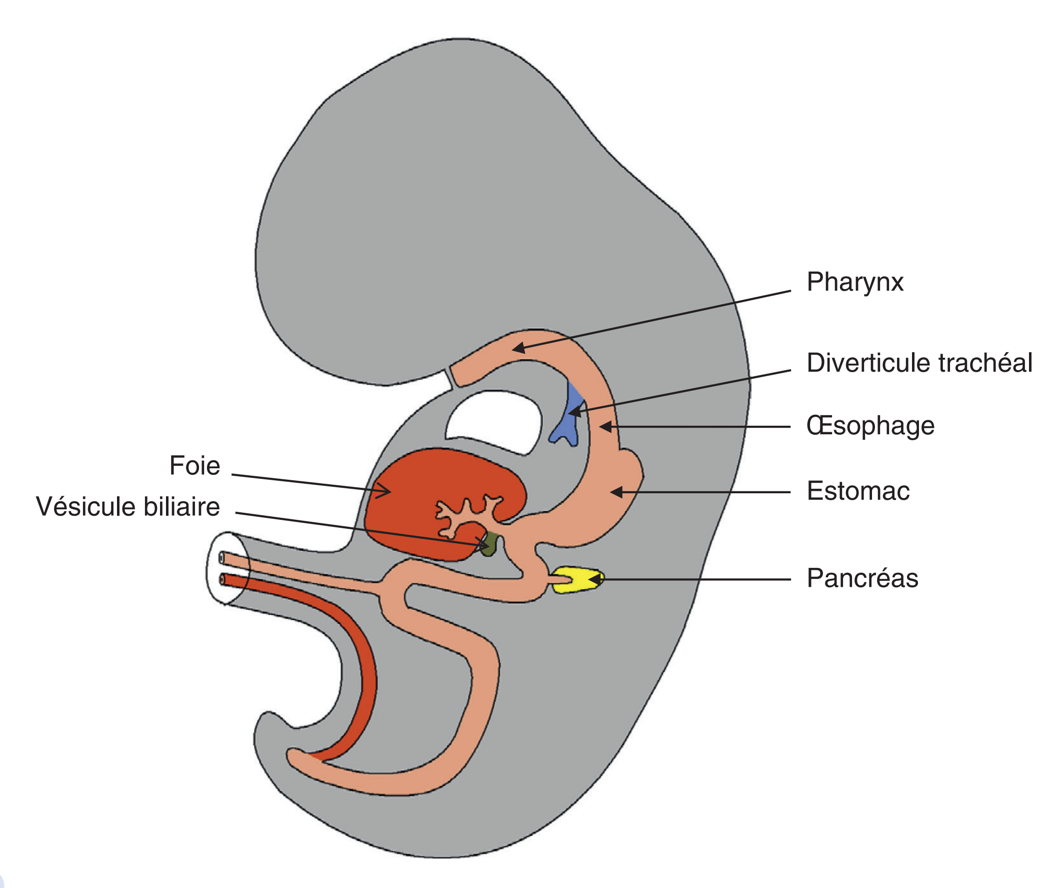



Figure 10.4

**Structures anatomiques dérivées de l'intestin antérieur.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

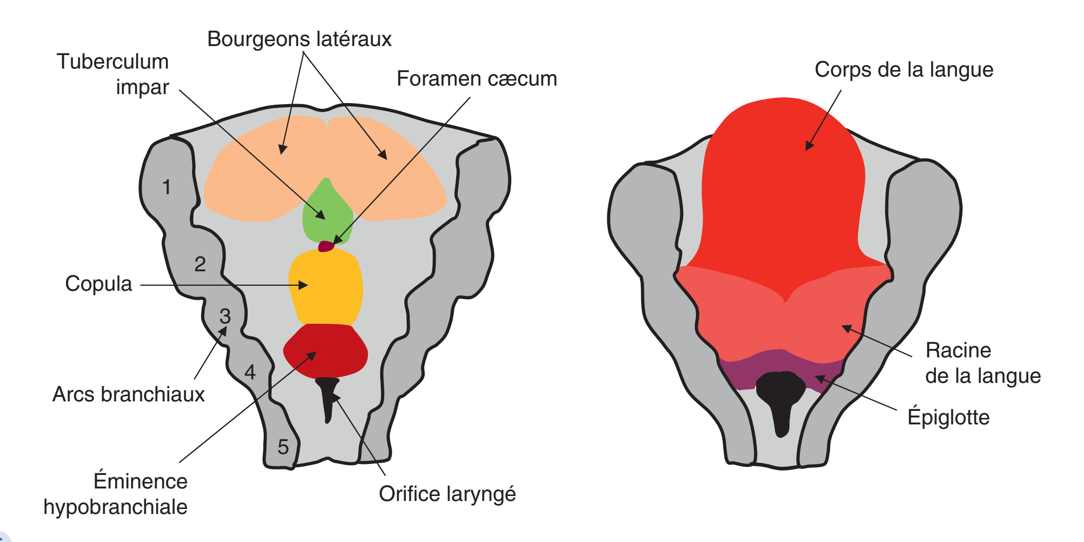



Figure 10.5

**Formation de la langue.**
*(Illustration par Gérard Tachdjian.)*

## Estomac

À la fin de la 4e semaine du développement embryonnaire, le tube gastrique se développe sous la forme d'une dilatation fusiforme au niveau de la partie moyenne de l'intestin antérieur (figure 10.6). La croissance du tube gastrique est ensuite asymétrique. La paroi dorsale se développe plus rapidement que la paroi ventrale et forme la grande courbure de l'estomac. La paroi ventrale devient la petite courbure de l'estomac. Les mésos vont former le mésogastre ventral et le mésogastre dorsal.

L'estomac va subir une double rotation (figure 10.6). Une première rotation de 90° dans l'axe longitudinal va positionner la grande courbure à gauche et la petite courbure à droite. La deuxième rotation dans l'axe dorso-ventral va positionner la partie céphalique de l'estomac en bas et à gauche et la partie caudale en haut et à droite.

Les rotations de l'estomac sont dues à une vacuolisation du côté droit du mésenchyme du mésogastre dorsal et à un développement important du foie à droite dans la cavité abdominale. Les rotations de l'estomac entraînent la formation de l'arrière-cavité des épiploons en arrière de l'estomac.

## Duodénum

Le duodénum va se former à partir de la partie terminale de l'intestin antérieur et de la partie initiale de l'intestin moyen (figure 10.7).

Plusieurs bourgeons vont se développer à partir de la paroi du duodénum au niveau de l'intestin antérieur.

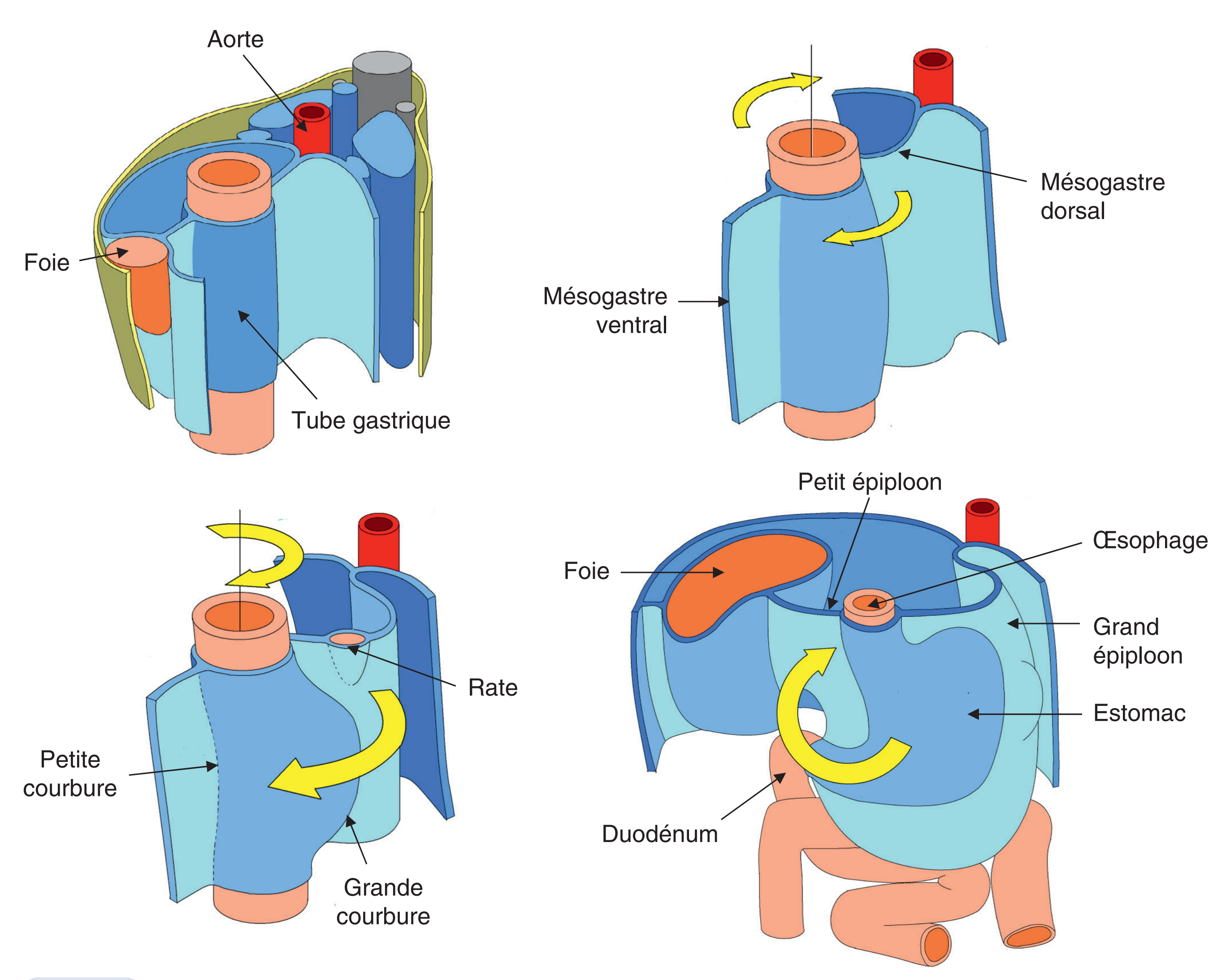



**Figure 10.6**

**Développement de l'estomac.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

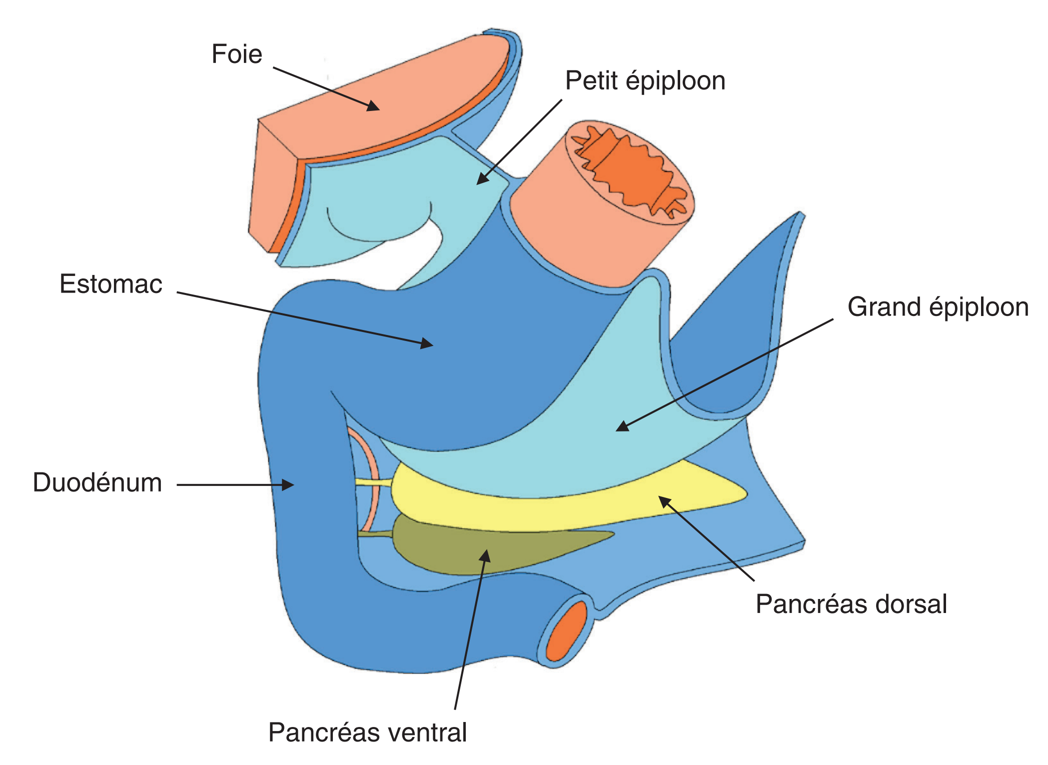



Figure 10.7
**Développement du duodénum.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

Ces bourgeons seront à l'origine de la formation des ébauches hépatique, pancréatique et de la vésicule biliaire (figure 10.8).

## Foie

Le foie se forme à partir de l'entoblaste de la paroi du duodénum. Au 22e jour du développement embryonnaire, un petit épaississement entoblastique se forme au niveau du versant ventral du duodénum et correspond au bourgeon hépatique. Le bourgeon hépatique prolifère pour former le diverticule hépatique. La croissance du diverticule hépatique se fait dans la partie inférieure du septum transversum (figure 10.9). La croissance du foie est rapide. Le foie occupe une grande partie de la cavité abdominale.

La partie distale du diverticule hépatique comporte des cellules entoblastiques qui vont se différencier en hépatocytes. La formation du parenchyme hépatique se fera en connexion avec les ébauches vasculaires.

La partie proximale du diverticule hépatique va s'allonger pour former les voies biliaires extra-hépatiques et le conduit cholédoque qui relie le foie au duodénum.

Lors de sa croissance, la face supérieure du foie est en contact direct avec le diaphragme. Le reste du foie est recouvert par le péritoine.

Le mésogastre ventral forme le ligament falciforme qui relie le foie à la partie antérieure du corps. Le mésogastre ventral qui relie le foie à la petite courbure de l'estomac forme le petit épiploon (ou petit omentum).

Pendant la vie fœtale, le foie sera l'organe qui va assurer l'hématopoïèse de la 5e semaine du développement embryonnaire jusqu'à la naissance — pendant la vie embryonnaire, l'hématopoïèse est assurée par la vésicule ombilicale et après la naissance par la moelle osseuse. Le foie est donc le principal organe hématopoïétique pour le fœtus.

Pendant la vie fœtale, le foie est un organe volumineux : à la 10e semaine du développement fœtal, le foie représente 10 % du poids fœtal ; en fin de gestation, le foie représente 5 % du poids fœtal.

La vascularisation hépatique est complexe et le foie reçoit le sang de deux vaisseaux, l'artère hépatique et la veine porte. L'artère hépatique se ramifie jusqu'aux branches artério-sinusoïdales dans les sinusoïdes. La veine porte amène le sang du tractus digestif et de la rate vers le foie. La veine porte se ramifie jusqu'aux veinules portes hépatiques. Les sinusoïdes reçoivent le sang des veinules portes terminales et des artérioles hépatiques et déversent un sang qui a subi des modifications dans les veinules centrales terminales.

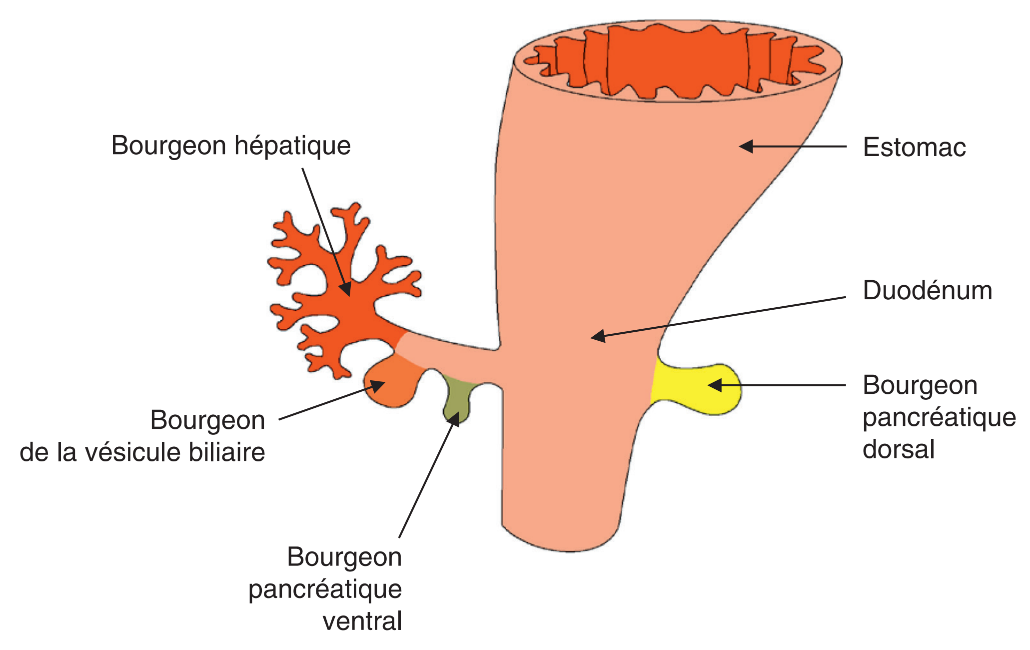



Figure 10.8

**Bourgeons du foie, du pancréas et de la vésicule biliaire.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

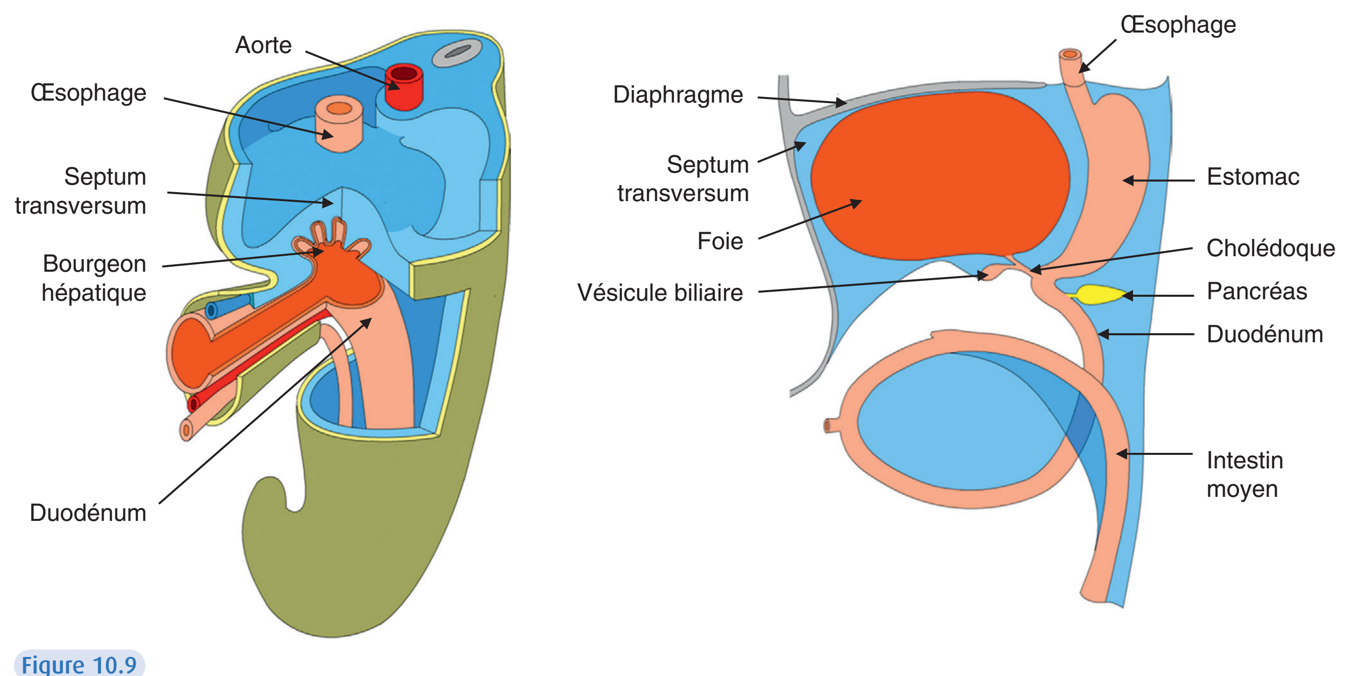



Figure 10.9

**Développement du foie.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

## Pancréas

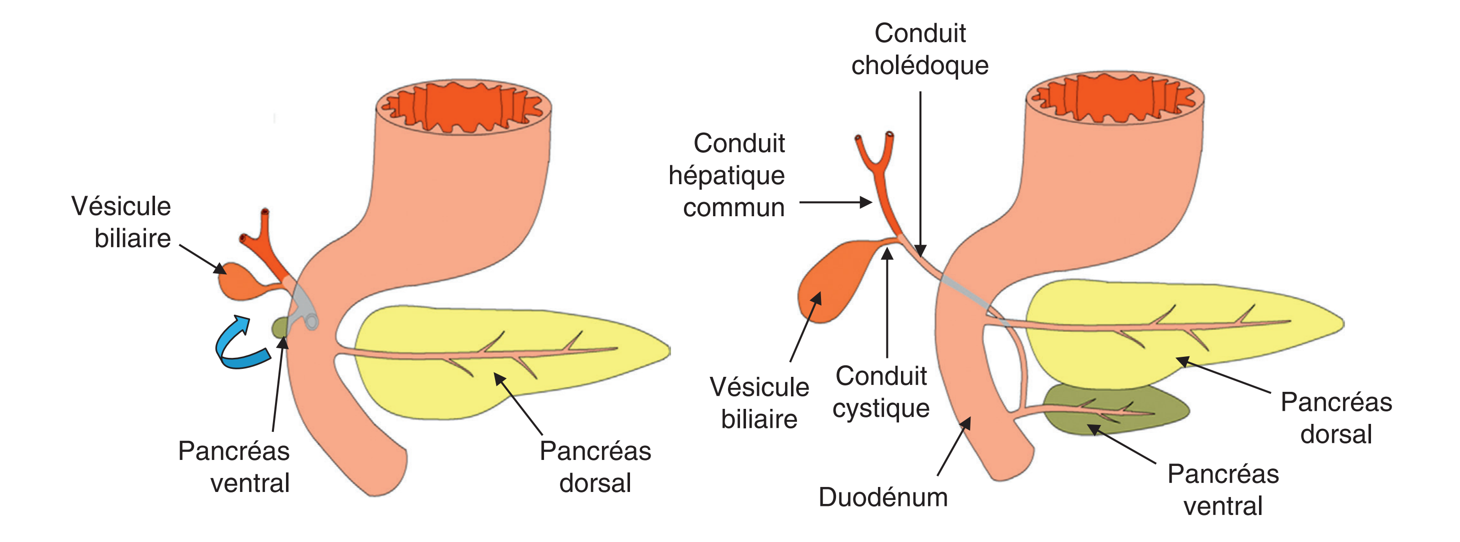
Le pancréas se développe à partir de deux ébauches pancréatiques qui se forment au 26e jour du développement embryonnaire. Les bourgeons pancréatiques se forment par un épaississement de l'entoblaste de la paroi du duodénum au niveau de l'intestin antérieur (figure 10.8). Le bourgeon pancréatique dorsal est situé à l'opposé du diverticule hépatique. Le bourgeon pancréatique ventral

est situé à côté de l'ébauche vésiculaire. Plusieurs couches cellulaires vont se former et vont proliférer au sein du mésoblaste qui l'entoure. Des amas épithéliaux vont se former et se creuser de microcavités intra-épithéliales. La fusion des microcavités sera à l'origine de la formation de conduits pour la sécrétion exocrine du pancréas dans le duodénum.

Les cellules de l'entoblaste des bourgeons pancréatiques vont se différencier pour former les cellules du pancréas exocrine qui sécréteront les enzymes digestives et les cellules du pancréas endocrine des îlots de Langerhans qui sécréteront l'insuline et le glucagon.

À la 5[e] semaine, le bourgeon ventral subit une rotation à droite autour du duodénum (figure 10.10). La fusion des deux bourgeons pancréatiques se fera à la 6[e] semaine du développement embryonnaire. Cette fusion des bourgeons pancréatiques ventral et dorsal formera le pancréas définitif (figure 10.10). Le bourgeon pancréatique dorsal participera à la formation de la tête, du corps et de la queue du pancréas. Le bourgeon pancréatique ventral participera à la formation du processus unciné.

Le conduit du bourgeon pancréatique ventral formera le conduit pancréatique principal (ou canal de Wirsung) qui relie le pancréas au duodénum. La portion proximale du conduit du bourgeon pancréatique dorsal va involuer dans la majorité des cas. Dans de rares cas, il peut persister et former un conduit pancréatique accessoire (canal de Santorini).



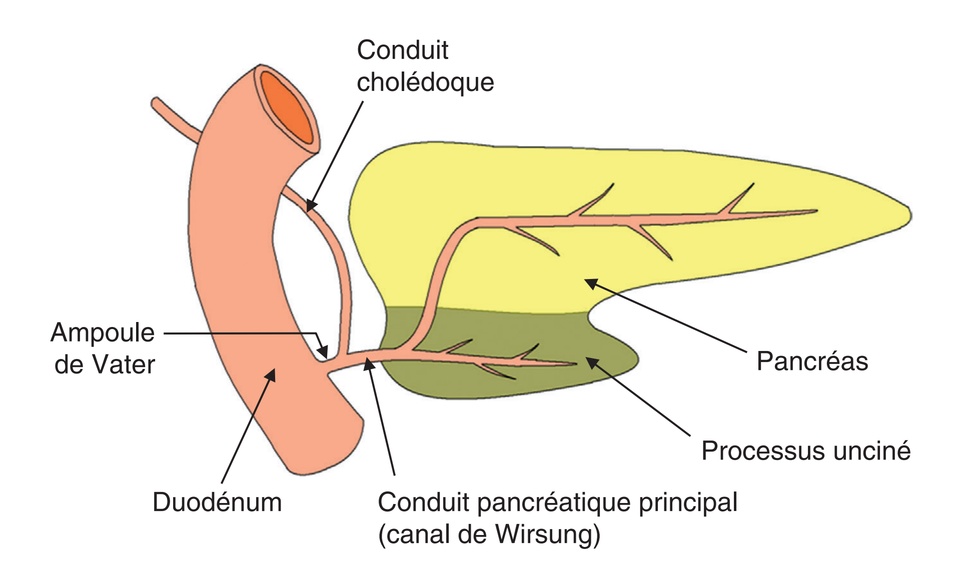




**Figure 10.10**

**Développement du pancréas et de la vésicule biliaire.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

**Anomalies du développement**

Le pancréas annulaire est une malformation du pancréas due à une anomalie de la rotation et de la fusion des bourgeons pancréatiques entraînant la formation du pancréas autour du duodénum.

### Vésicule biliaire

La formation de la vésicule biliaire et des voies biliaires débute au 26e jour du développement embryonnaire. Un épaississement entoblastique forme le bourgeon de la vésicule biliaire sur le versant ventral du duodénum, caudalement à la base du diverticule hépatique (figure 10.8). Cet épaississement entoblastique s'étend dans le mésentère ventral et forme le diverticule cystique. Le diverticule cystique sera à l'origine de la formation de la vésicule biliaire et du conduit cystique (figure 10.10).

Pendant la vie fœtale, la synthèse de la bile débute dans le foie à partir de la 12e semaine du développement. La glycuronyltransférase est synthétisée en faible quantité, ce qui constitue donc un risque chez le nouveau-né prématuré.

## Développement de l'intestin moyen

L'intestin moyen correspond à la partie moyenne de l'intestin primitif centré par le canal vitellin relié à la vésicule ombilicale (figure 10.3). L'intestin moyen sera à l'origine de la formation de la partie terminale du duodénum, du jéjunum, de l'iléon, du cæcum et de la majorité du côlon (côlon ascendant et deux tiers du côlon transverse).

L'intestin moyen va subir un allongement très important qui sera à l'origine de la formation des anses intestinales. Ce développement très important et rapide des anses intestinales se fera partiellement en dehors de la cavité abdominale et correspondra au processus de la hernie physiologique. La réintégration des anses intestinales dans la cavité abdominale va être associée à une double rotation des anses intestinales dans la cavité abdominale.

### Hernie physiologique

Le développement très important et rapide de l'intestin moyen associé au développement rapide du foie ne permet pas à la cavité abdominale de contenir l'ensemble des anses intestinales. Ainsi, une partie des anses intestinales va se développer de façon transitoire en dehors de la cavité abdominale dans la base du cordon ombilical. Ce développement extra-embryonnaire des anses intestinales dans la racine du cordon ombilical correspond à la hernie physiologique (figure 10.11). La hernie physiologique est un processus qui se déroule entre la 6e et la 10e semaine du développement. La réintégration de l'intestin moyen dans la cavité abdominale se fera vers la 10e semaine.

### Rotations de l'intestin moyen

Deux rotations de l'intestin moyen successives de 90° et de 180° vont se produire dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. La première rotation de 90° autour de l'artère mésentérique supérieure se fait au niveau des anses intestinales au niveau de la hernie physiologique (figures 10.12 et 10.13). Dans la hernie physiologique, les anses jéjuno-iléales se forment et réintègrent la cavité abdominale à la 10e semaine du développement. La seconde rotation de 180° se déroule au cours de cette réintégration intestinale (figure 10.13). Cette rotation va amener le côlon en avant du duodénum. Le cæcum, qui est une dilatation de l'intestin se formant en aval du canal vitellin, va se retrouver dans la fosse iliaque droite. Un diverticule se développe au niveau du cæcum et sera à l'origine de la formation de l'appendice. La régression du canal vitellin débute lors de la réintégration des anses intestinales. L'insertion du canal vitellin peut persister chez 2 % des nouveaux nés et formera le diverticule de Meckel.

## Développement de l'intestin postérieur

L'intestin postérieur est à l'origine de la formation du tiers distal du côlon transverse, du côlon descendant, du rectum et des deux tiers supérieurs du canal anal. L'intestin postérieur est en continuité avec l'allantoïde et l'ensemble forme le cloaque. Ainsi, le développement de la partie caudale de l'intestin postérieur va être lié au développement de l'appareil urogénital.

La partie proximale de l'intestin postérieur va former le tiers distal du côlon transverse, le côlon descendant et le sigmoïde. Le cloisonnement du cloaque va séparer les voies urogénitales du rectum et du canal anal.

### Cloaque

Le cloaque est une région commune aux voies digestives et aux voies urinaires et génitales. La séparation du cloaque en deux parties est réalisée par la formation de l'éperon périnéal entre la 5e et la 8e semaine du développement embryonnaire. L'éperon périnéal va individuali-

A

Canal vitellin

Cordon ombilical

Intestin moyen

Allantoïde

B

Foie

Hernie physiologique

Intestin moyen

C

Hernie physiologique

Anses intestinales

D

Œsophage

Foie

Estomac

Anses intestinales

Cordon ombilical

Intestin postérieur

Sinus urogénital

Figure 10.11

**Hernie physiologique et réintégration des anses intestinales dans la cavité abdominale.**
**A.** J35. **B.** J50. **C.** J70. **D.** J75.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

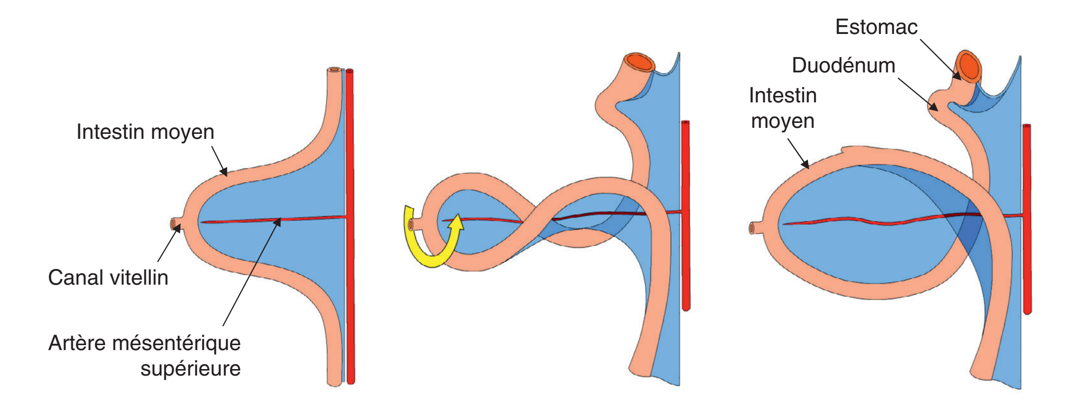



Figure 10.12

**Rotation des anses intestinales au niveau de la hernie physiologique.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

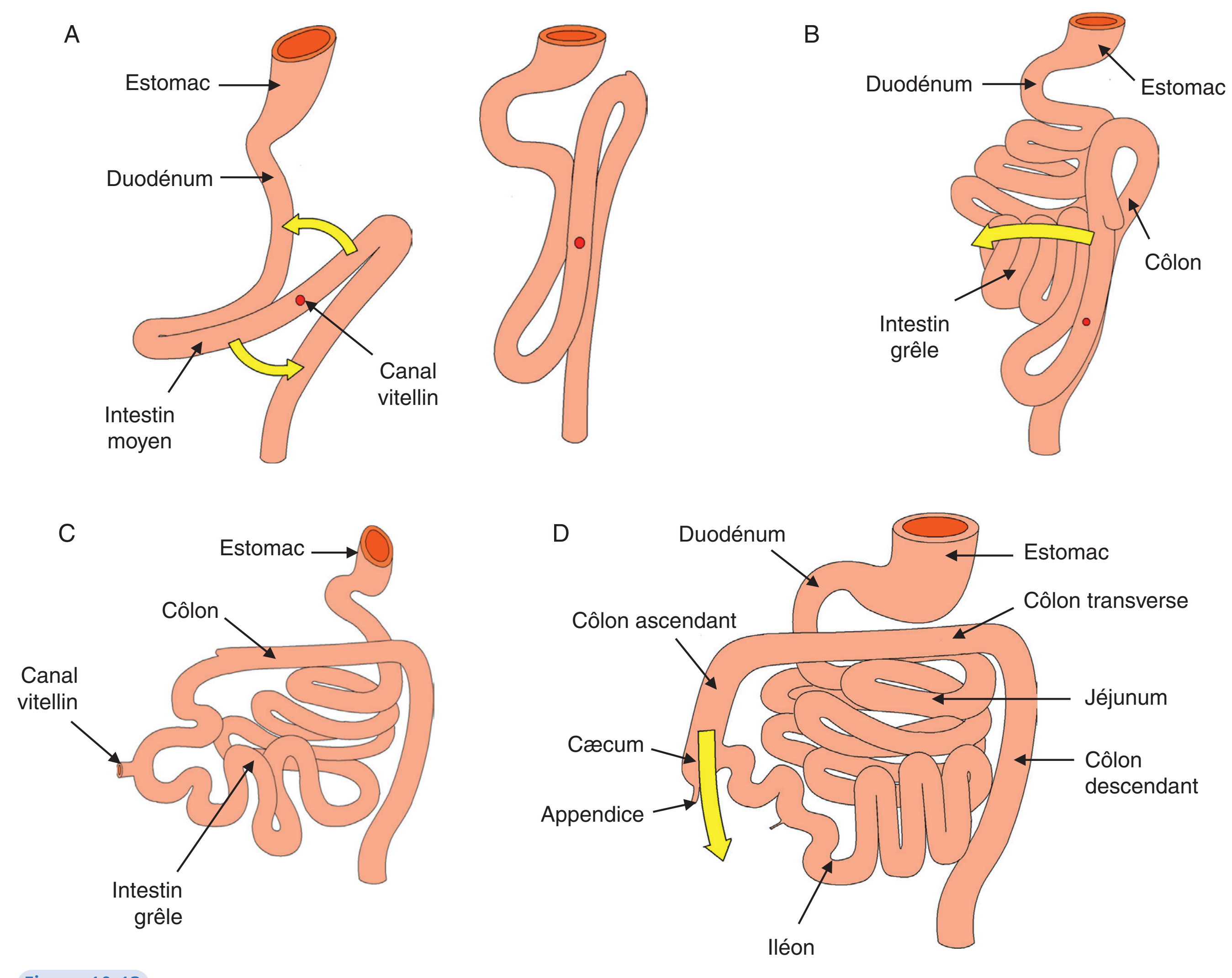



Figure 10.13

**Développement et rotations de l'intestin moyen.**
**A.** J50. **B.** J70. **C.** J73. **D.** J75.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

ser le sinus urogénital en avant, fermé par la membrane urogénitale, et le canal recto-anal en arrière, fermé par la membrane anale (figure 10.14). La région située entre la membrane urogénitale et la membrane anale forme le périnée.

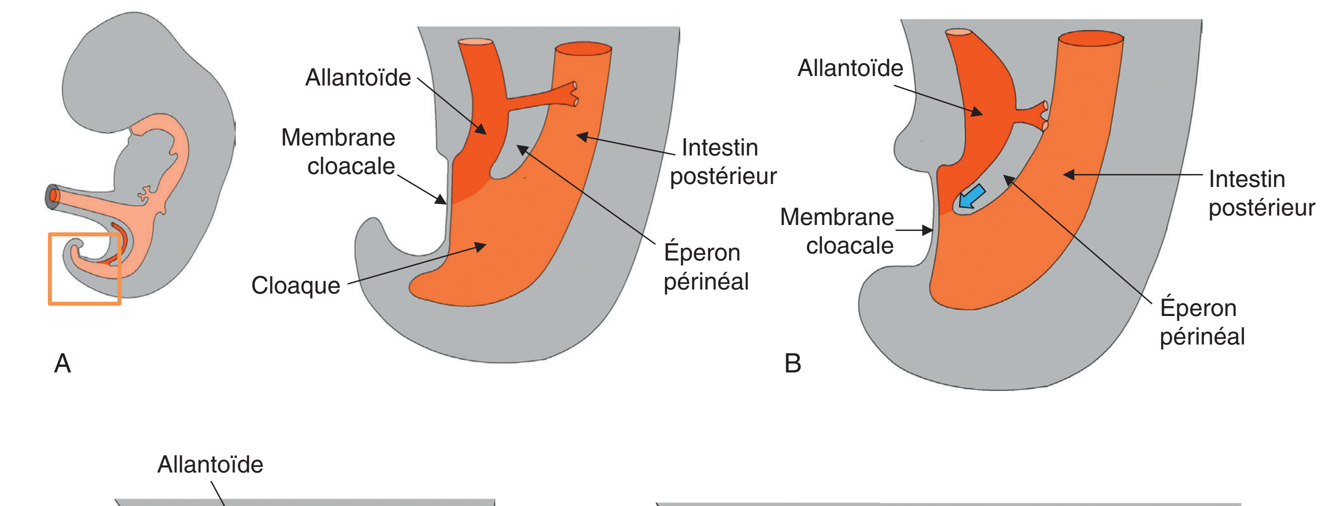
## Canal anal

Le canal anal est formé dans ses deux tiers supérieurs par le développement de l'entoblaste de l'intestin postérieur et dans son tiers inférieur par l'ectoblaste. Un bourrelet épais de mésenchyme se forme autour de la membrane anale et sera à l'origine du sphincter anal. La membrane anale disparaît à la 9e semaine du développement, entraînant la perméabilisation de l'intestin postérieur avec la cavité amniotique.

**Anomalies du développement**

### Anomalies de l'intestin

- Les atrésies de l'œsophage sont des anomalies du développement de l'œsophage responsable de l'absence de formation d'un segment de l'œsophage (cf. figure 2.9 au chapitre 2).
- Les fistules œsophago-trachéales sont des anomalies de la séparation de l'œsophage et de la trachée entraînant une communication entre la trachée et l'œsophage.
- Des anomalies de la rotation des anses intestinales de l'intestin moyen sont à l'origine d'anomalies de position de segments intestinaux.
- Des anomalies de la vascularisation intestinale peuvent entraîner la formation d'atrésies ou de sténoses intes-



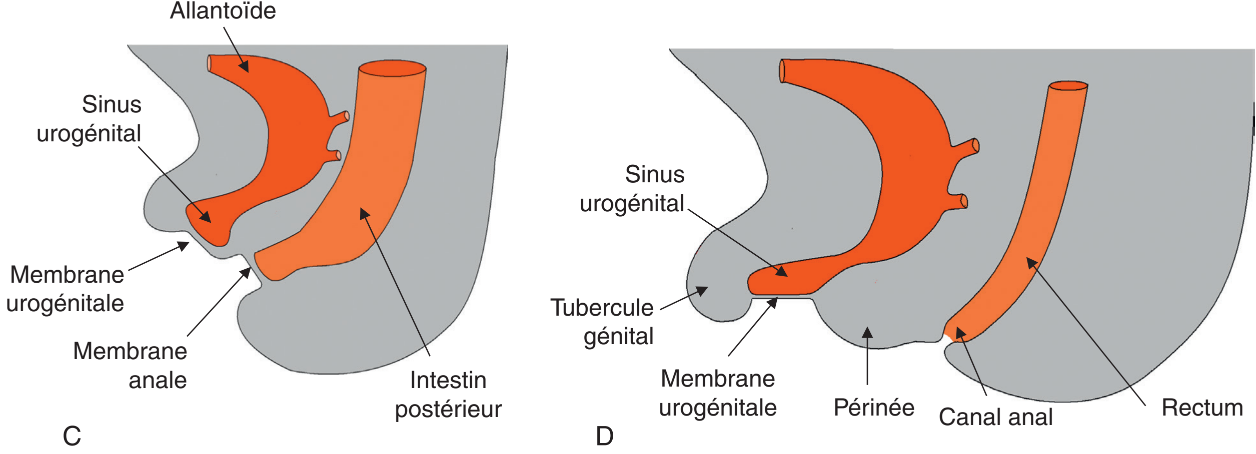




**Figure 10.14**

**Division du cloaque en voies urogénitales et voies digestives.**
**A.** J35. **B.** J40. **C.** J50. **D.** J55.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

tinales correspondant à des interruptions de segments intestinaux.

- L'omphalocèle correspond à la persistance de la hernie physiologique et à la non-réintégration d'une partie des anses intestinales dans la cavité abdominale au-delà de la 10e semaine du développement.
- Le laparoschisis est un défect de la paroi abdominale entraînant le développement d'une partie de l'appareil digestif en dehors de la cavité abdominale directement dans la cavité amniotique.
- Les fistules recto-urinaires entraînent une communication entre le rectum et les voies urinaires due des anomalies de division des voies digestives et des voies urogénitales au niveau du cloaque.
- L'imperforation anale est une anomalie de la perméabilisation du canal anal due à un défaut de canalisation au niveau de l'ectoblaste.

# Histologie de l'appareil digestif

## Cavité buccale

La cavité buccale est délimitée en avant par les lèvres, par les joues sur le côté, en bas par la langue et en haut par le palais. C'est une cavité tapissée par une muqueuse comprenant un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé et un chorion vascularisé qui abrite des glandes salivaires disséminées.

Les rôles de la cavité buccale sont multiples : préhension des aliments, transformations mécaniques (dent, langue, sécrétions provenant des glandes salivaires), chimique (salive), perception du goût (appareil gustatif, bourgeons du goût), défense de l'organisme (amygdale, salive) et résonateurs (dents, langue, lèvres, palais).

Les lèvres et les joues participent au maintien des aliments pendant la mastication. Elles sont formées d'une partie centrale formée de muscles striés squelettiques recouverts par un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé (cf. chapitre 6, « Peau et annexes cutanées »). Au niveau des lèvres, le muscle strié squelettique correspond au muscle orbiculaire de la lèvre, alors qu'au niveau des joues, il s'agit des muscles buccinateurs.

Le palais est divisé en deux parties : le palais osseux à l'avant et le palais mou à l'arrière. Le palais osseux constitue une partie rigide — la muqueuse repose sur les os palatins et les maxillaires — sur laquelle la langue peut écraser les aliments. Le palais mou — la muqueuse repose sur l'aponévrose palatine — participe à la fermeture du nasopharynx lors de la déglutition. Il contient des muscles squelettiques et son bord libre présente une expansion, la luette, qui intervient dans le processus de la déglutition.

## Langue

La langue est formée de fibres musculaires striées squelettiques orientées dans les trois plans et perpendiculaires les unes aux autres. Elle est recouverte par une muqueuse de type buccal et un chorion. Elle contient de nombreuses glandes salivaires et un tissu lymphoïde formant les amygdales linguales.

La face dorsale de la langue est rugueuse (figure 10.15). Un sillon en forme de « V » sépare la langue en deux régions : une partie postérieure pharyngienne comprenant des follicules lymphoïdes (amygdale linguale) et une partie antérieure (trois quarts de la surface) présentant trois types de papilles linguales. Les papilles linguales comprennent :

- des papilles filiformes réparties sur toute la surface de la langue : elles correspondent à la surélévation de l'épithélium provoquée par l'axe conjonctivo-vasculaire sous-jacent; elles sont recouvertes d'un épithélium de type buccal présentant des épines kératinisées;

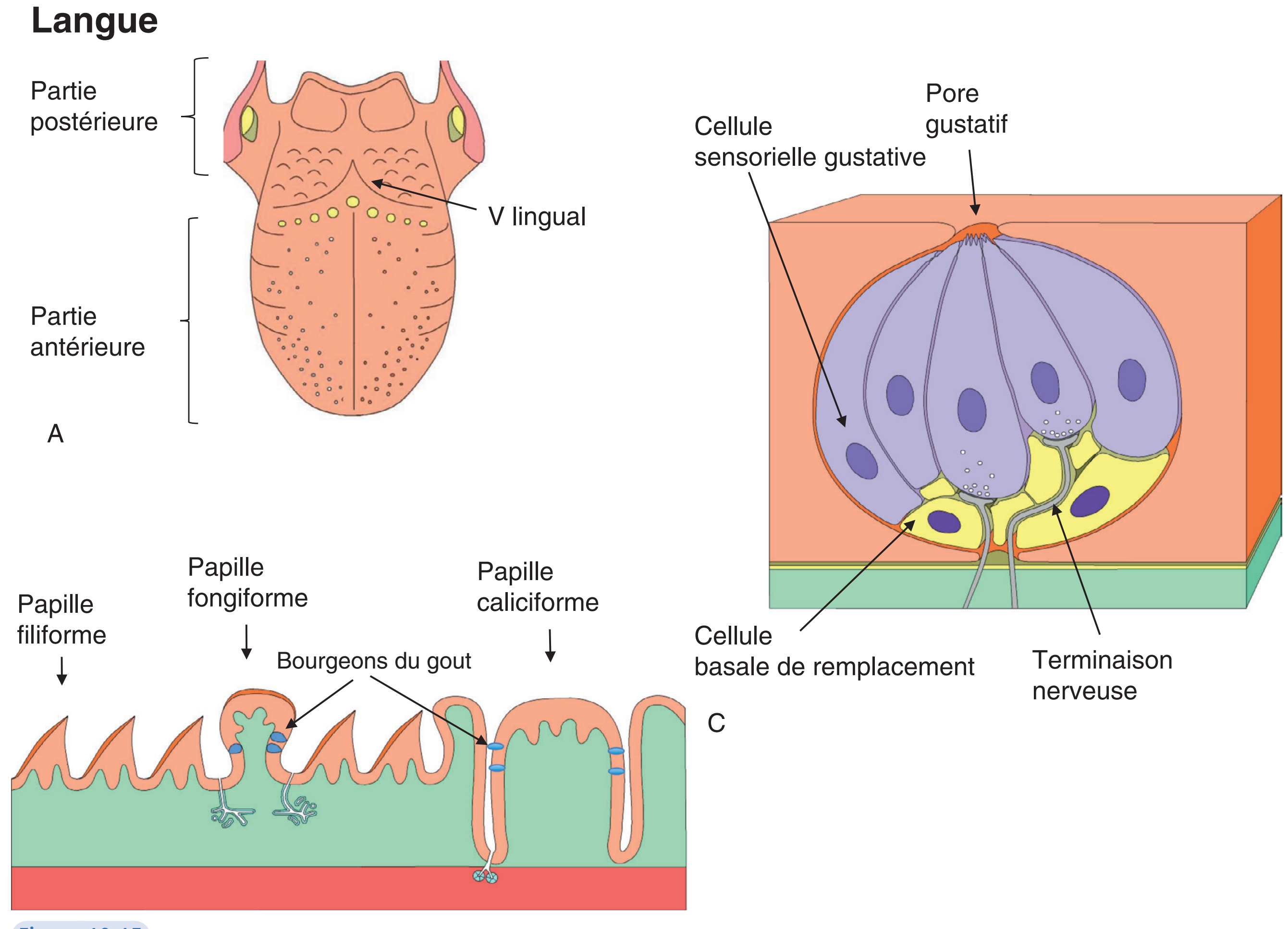



**Figure 10.15**

**La langue.**

**A.** Face dorsale de la langue. **B.** Les différentes papilles de la langue. **C.** Les bourgeons du goût.

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

- des papilles fongiformes (en forme de champignon) moins nombreuses et localisées aux bords et à l'apex de la langue : elles sont formées d'un épithélium pavimenteux stratifié contenant les bourgeons du goût, et d'un chorion ;
- des papilles caliciformes (ou circumvallées), peu nombreuses (une dizaine environ) et localisées au niveau du « V » lingual (figure 10.15) : ces papilles sont entourées d'une dépression (vallum) dans laquelle se déversent les sécrétions séreuses et muqueuses des glandes de von Ebner (glandes salivaires accessoires) ; l'épithélium contient de nombreux bourgeons du goût situés au niveau des faces latérales de la papille.

Les bourgeons du goût sont les chimiorécepteurs. Ils sont concentrés au niveau de certaines papilles de la langue, mais ils se trouvent également dans d'autres régions de la langue, du palais et du pharynx. C'est au niveau des papilles caliciformes qu'ils sont les plus nombreux. Ils sont situés dans les vallums qui entourent les papilles (figure 10.15). Le bourgeon du goût est un organe ovoïde formé de cellules qui occupent toute la hauteur de l'épithélium. Il s'ouvre à la surface de l'épithélium au niveau d'un pore gustatif. Il comprend deux types de cellules qui portent des microvillosités à leur surface apicale : ce sont les cellules sensorielles gustatives, récepteurs gustatifs, matures et immatures, et les cellules basales de remplacement.

Les aliments libèrent dans la salive des molécules sapides qui interagissent avec les récepteurs gustatifs. La liaison ligand-récepteur entraîne des modifications de perméabilité membranaire et des variations de potentiel cellulaire. Lorsqu'un seuil est atteint, un potentiel d'action est engendré dans les fibres sensorielles et engendre la perception d'un des cinq goûts suivants : le salé, l'acide, le sucré, l'amertume et le glutamate (umami).

Les cellules sensorielles sont reliées au noyau solitaire du bulbe rachidien (ou moelle allongée) par le nerf périphérique IX pour les bourgeons des papilles caliciformes. Un neurone central relie ensuite le noyau solitaire bulbaire à la partie inférieure du noyau arqué thalamique et un neurone central relie enfin le noyau arqué thalamique au cortex pariétal.

## Glandes salivaires

Les glandes salivaires sécrètent la salive, dont la production moyenne est de 1000 à 1500 ml par jour. Ce sont des glandes exocrines, muqueuses ou séreuses ou mixtes.

### *Composition de la salive*

La salive est formée principalement d'eau, d'électrolytes, de mucus et d'enzymes dont l'α-amylase qui scinde l'amidon, de lysozyme qui inhibe la croissance bactérienne dans la bouche, de défensine qui joue un rôle d'antibiotique local. Son rôle est d'humidifier et de lubrifier les aliments et, par l'action d'enzymes (par exemple, l'amylase salivaire), de participer à la digestion des aliments. Les sécrétions des glandes salivaires servent également à dissoudre les substances qui stimuleront les bourgeons du goût. Les glandes salivaires ont une fonction immunitaire.

### *Classification des glandes salivaires*

Les glandes salivaires peuvent se classer en deux groupes : à côté des glandes salivaires mineures, non encapsulées (dites « glandes salivaires accessoires »), qui sont disséminées dans la muqueuse de la cavité orale, il existe des glandes salivaires principales annexées à la bouche.

#### Structure des glandes salivaires principales

Ces glandes sont entourées d'une capsule conjonctive qui envoie des travées délimitant des lobes et des lobules. Elles possèdent une partie sécrétrice et une partie excrétrice.

##### Partie sécrétrice

Les cellules muqueuses sont organisées en tube. Elles ont une forme cylindrique, ont un noyau aplati et en position basale. Elles possèdent un cytoplasme très peu coloré rempli au pôle apical de vésicules contenant des substances positives à l'acide periodique-réactif de Schiff, les mucines qui donneront le mucus.

Les cellules séreuses sont regroupées en acinus. Les acinis sont des regroupements de cellules sous forme de sphères. Ils sont formés de cellules de forme pyramidale, à noyau arrondi et en position basale. Leur cytoplasme contient du réticulum endoplasmique granulaire, un appareil de Golgi développé, des mitochondries en position basale. Le cytoplasme contient des grains de zymogène en position apicale qui seront déversés dans la lumière de l'acinus (excrétion de mode mérocrine).

Des structures mixtes, où coexistent des éléments muqueux et des éléments séreux (croissant de Gianuzzi), se retrouvent dans certaines glandes comme la glande submandibulaire.

Des cellules myoépithéliales, situées entre les cellules épithéliales glandulaires et la membrane basale, participent à l'évacuation des produits de sécrétion dans les canaux excréteurs.

##### Partie excrétrice

La partie excrétrice comprend des voies intra-lobulaires (conduit intercalaire à épithélium cubique, canal excréto-sécréteur à épithélium cylindrique) et des voies extra-lobulaires (canaux excréteurs, canaux collecteurs à épithélium pluristratifié).

### Glandes salivaires principales

Les glandes salivaires principales sont :

- les glandes parotides à la base de l'oreille (25 % de la sécrétion des glandes principales) : ce sont des glandes dont les éléments sécréteurs sont presque exclusivement de type séreux ;
- les glandes submandibulaires (anciennement glandes sous-maxillaires) (70 % de la sécrétion) : ce sont des glandes séro-muqueuses (mixtes), tubulo-acineuses composées, à dominance séreuse (figure 10.16) ; les cellules séreuses des croissants de Gianuzzi sécrètent le lysozyme qui hydrolyse la paroi de certaines bactéries ;
- les glandes sublinguales, situées devant la glande submandibulaire et sous la langue (5 % de la sécrétion) : ce sont des glandes tubulo-acineuses composées formées de cellules séreuses et surtout de cellules muqueuses.

#### *Contrôle de la sécrétion salivaire*

La sécrétion salivaire est sous le contrôle du système nerveux autonome. Les aliments ingérés envoient des signaux aux noyaux salivaires du tronc cérébral et la sécrétion salivaire séreuse augmente sous l'influence du système parasympathique (nerfs faciaux et glosso-pharyngiens), tandis que la sécrétion salivaire riche en mucus est sous l'influence du système sympathique. Il existe également un contrôle hormonal (androgènes, hormones cortico-surrénaliennes et thyroïdiennes).

## Dents

Les dents sont les éléments les plus durs de l'organisme. Elles sont logées dans les alvéoles des bords de la mandibule et du maxillaire. Par leurs actions et à l'aide de la langue, elles déchirent, broient et découpent les aliments.

#### *Développement des dents (figure 10.17)*

La dent se développe à partir de l'épithélium buccal. Un bourgeon dentaire se forme et se transforme en cupule dentaire. Les adamantoblastes se forment à partir de cet épithélium, tandis que les odontoblastes se transforment à partir de cellules mésenchymateuses. Ces deux types de cellules sont à l'origine de l'émail et de la dentine (ou ivoire). La pulpe dentaire, d'origine mésodermique, devient un tissu conjonctif renfermant les vaisseaux et les nerfs.

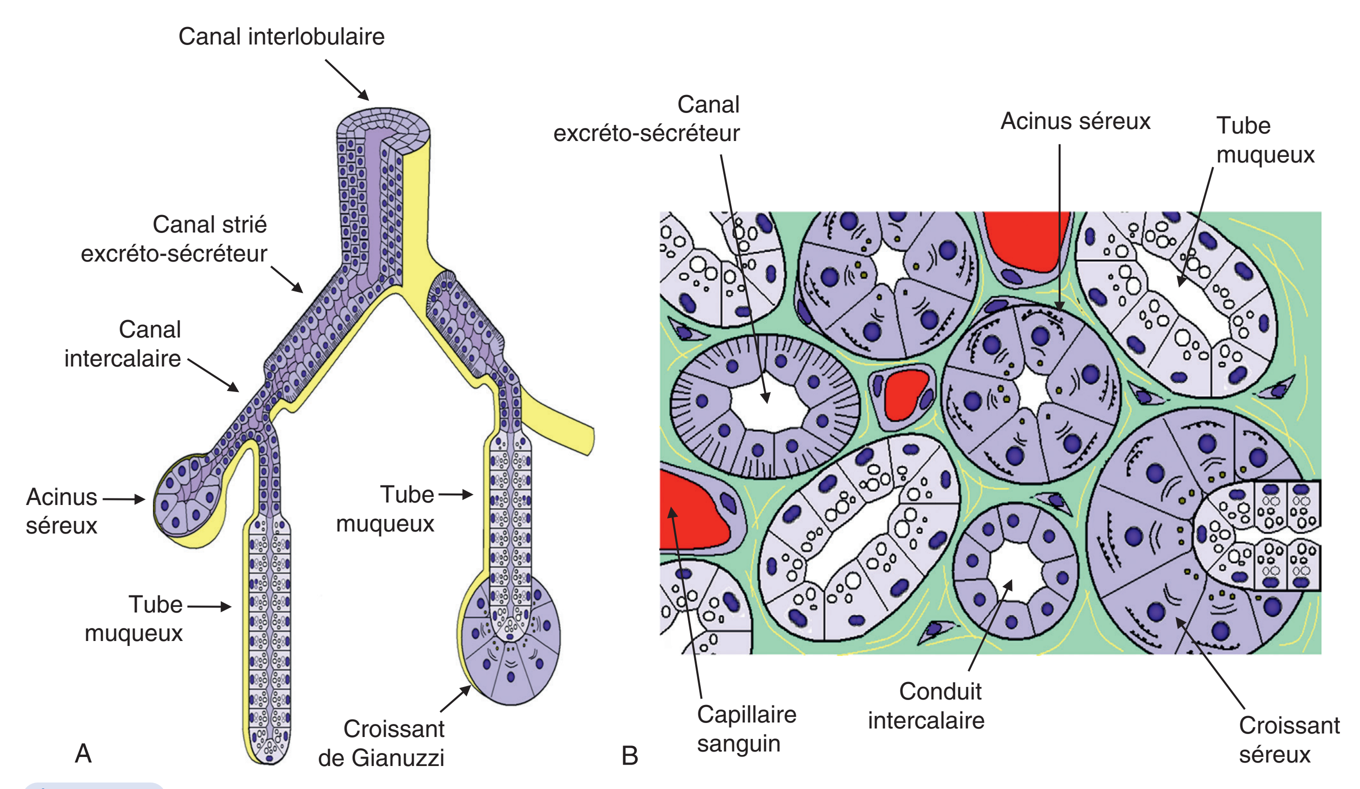



Figure 10.16

**La glande submandibulaire.**
**A.** Structure. **B.** Coupe histologique.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

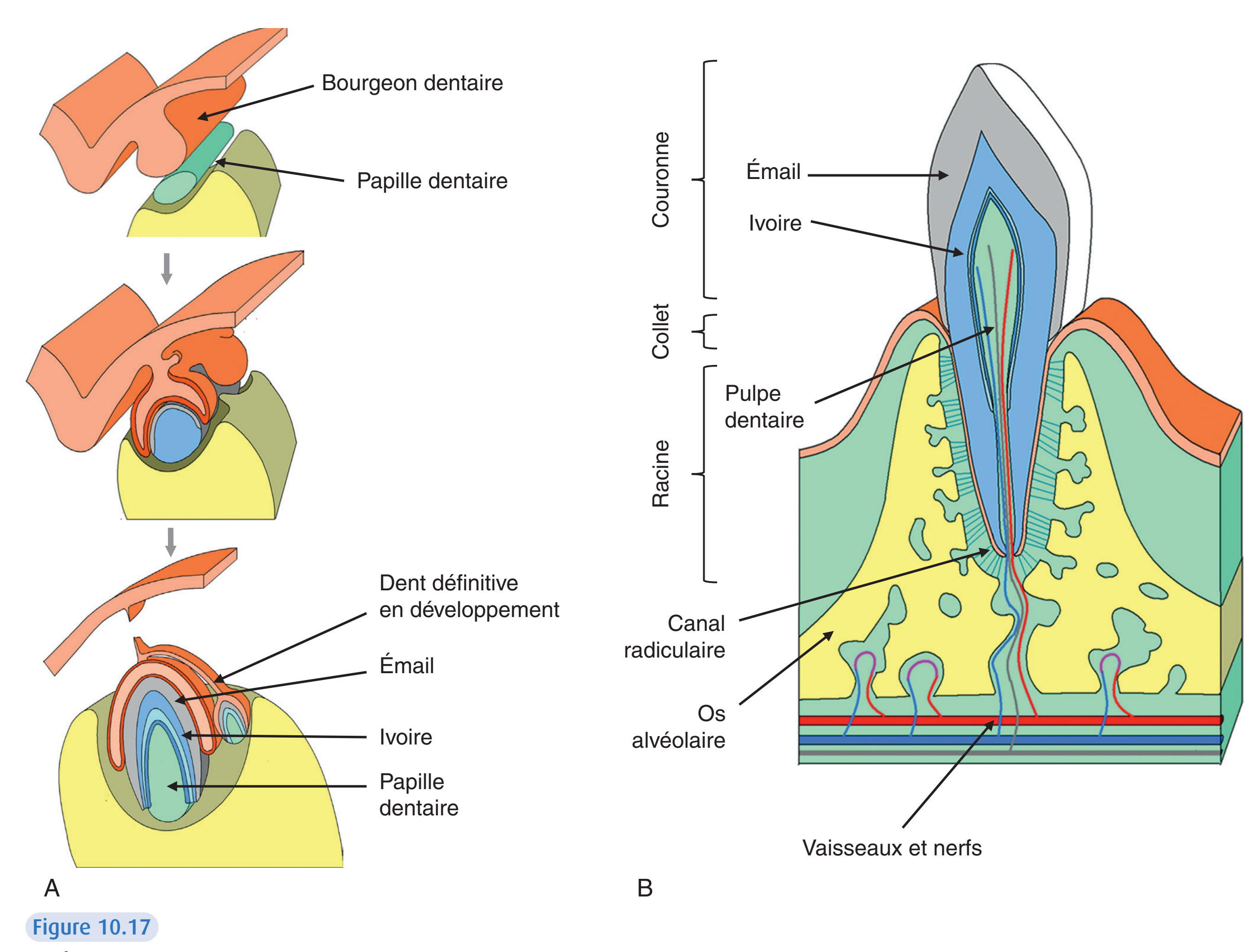



Figure 10.17

**La dent.**

**A.** Développement des dents. **B.** La dent chez l'adulte.

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

### *Classification des dents*

Chez l'Homme, il y a trente-deux dents permanentes. Elles sont classées selon leur forme et leur fonction : les incisives coupent et pincent; les canines déchirent et transpercent; les prémolaires et les molaires écrasent et broient.

### *Structure des dents*

Chaque dent comprend trois parties (figure 10.17) :

- la couronne est la partie visible au-dessus des gencives;
- la racine est la partie de la dent qui se fixe dans l'alvéole; sa surface est recouverte de cément qui fixe la dent au ligament alvéolo-dentaire;
- le collet est situé entre la couronne et la racine.

### *Composition des dents*

L'émail recouvre la couronne. Il est produit pendant la vie fœtale par les adamantoblastes. C'est la seule partie visible de la dent. C'est le tissu le plus dur de l'organisme. Il comporte 96 % de sels de calcium (principalement d'hydroxyapatite).

La dentine ou ivoire est la structure la plus volumineuse de la dent. Elle est située sous l'émail dans la couronne et sous le cément dans la racine. Elle occupe toute la longueur de la dent. C'est une structure acellulaire plus dure que l'os car elle a une forte teneur en sels de calcium (70 % du poids sec). Elle est formée de glycoaminoglycanes, de fibres de collagène de type I, et de sels de calcium (hydroxyapatite). La matrice organique est synthétisée par les odontoblastes. Elle se présente sous forme de stries appelées tubules. Chaque tubule contient le prolongement cellulaire d'un odontoblaste (fibre de Tomes) qui sécrète la dentine toute la vie.

Le cément recouvre la dentine au niveau de la racine. La couche interne est acellulaire et la couche externe renferme les cémentocytes.

La cavité pulpaire, située sous la dentine, est un tissu conjonctif contenant en son centre des vaisseaux et des nerfs, et les odontoblastes en périphérie. Ce tissu assure l'alimentation des tissus dentaires et assure la sensibilité de la dent. La cavité pulpaire se prolonge par le canal de la racine de la dent jusqu'au niveau du foramen de l'apex dentaire.

**Pathologie**

Les caries dentaires sont dues à une déminéralisation de l'émail et de la dentine sous l'action de bactéries.

### Organes lymphoïdes de la cavité buccale

La cavité buccale est la porte d'entrée pour de nombreux antigènes. Un ensemble de tissus lymphoïdes au niveau de l'oropharynx forme le cercle lympho-épithélial de Waldeyer. Il comprend les amygdales tubaires et palatines et les amygdales linguale et pharyngienne. Les amygdales font partie, comme l'ensemble du tissu lymphoïde situé dans l'ensemble de la paroi du tube digestif, du GALT (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*, cf. chapitre 11, « Système immunitaire ») qui protège le tube des invasions provenant de l'extérieur.

Les amygdales palatines sont les plus nombreuses. Elles sont creusées de cryptes et sont recouvertes d'un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé. Cet épithélium contient des lymphocytes T et des cellules dendritiques interdigitées ou cellules de Langerhans.

## Pharynx

Le pharynx est un carrefour aéro-digestif. Il fait communiquer la cavité buccale avec l'œsophage, mais aussi les fosses nasales avec le larynx. À partir de la bouche, les aliments passent dans l'oropharynx puis dans le laryngo-pharynx.

La muqueuse de l'oropharynx et du laryngo-pharynx est de type buccal (épithélium pavimenteux stratifié). La sous-muqueuse contient des follicules lymphoïdes et des glandes muqueuses pures.

La musculeuse est formée de muscles striés squelettiques répartis en deux couches : une couche longitudinale interne et une couche externe formant les muscles constricteurs du pharynx. Ces muscles volontaires propulsent les aliments vers l'œsophage alors que l'épiglotte ferme l'entrée du larynx.

## Tube digestif proprement dit

Le tube digestif proprement dit commence au niveau de l'œsophage et se termine au niveau de l'anus. Il comprend quatre segments : l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle et le gros intestin.

Un ensemble de caractères communs, étroitement liés aux fonctions du tube digestif, sont résumés ci-dessous. Les particularités structurales et histologiques de chaque organe en relation avec leur rôle spécifique sont ensuite décrites dans cette section.

### Caractères communs aux différents segments du tube digestif proprement dit

#### *Structure de base*

Le tube digestif a une structure de base caractérisée par la présence, de la lumière à l'extérieur, de cinq couches successives : une muqueuse formée d'un épithélium et d'un chorion, une musculaire muqueuse, une sous-muqueuse, une musculeuse et une séreuse ou adventice selon la position de l'organe (figure 10.18).

#### *Musculature*

Le tube digestif se caractérise par la présence d'une musculature lisse sauf au niveau du sphincter œsophagien supérieur, au niveau du tiers supérieur de l'œsophage et au niveau du sphincter anal externe où les fibres musculaires sont striées. Les cellules musculaires lisses sont rassemblées au sein de la musculaire muqueuse et de la musculeuse, plus épaisse. La musculeuse est constituée d'au moins deux couches à orientations différentes des fibres musculaires. Cette musculature est adaptée à ce double rôle de brassage et de propulsion du bol alimentaire (péristaltisme intestinal). Il existe des particularités selon le niveau du tube digestif.

#### *Innervation*

Trois acteurs principaux sont impliqués dans la motricité du tube digestif : les cellules musculaires lisses, le système nerveux entérique et les cellules interstitielles de Cajal. Le tube digestif a son propre système nerveux. Des regroupements de neurones forment, avec des ganglions, des plexus : le plexus de Meissner situé dans la sous-muqueuse et le plexus d'Auerbach situé dans la musculeuse. Cette innervation entérique est responsable de la coordination de la motilité intestinale et du réflexe péristaltique. Certains neurones de ces plexus sont des neurones sensoriels qui reçoivent des informations provenant des cellules épithéliales et

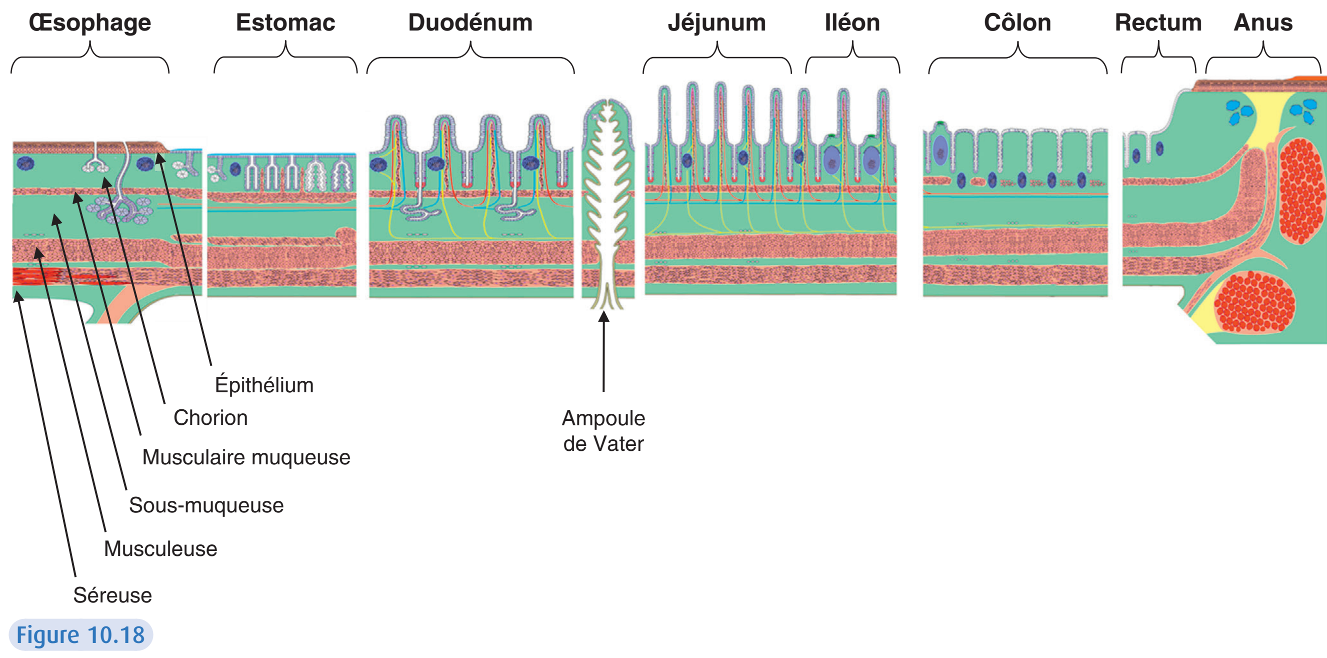



Figure 10.18

**Les cinq couches tissulaires du tube digestif.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

musculaires (chimiorécepteurs et mécanorécepteurs) ; les autres neurones sont des neurones effecteurs assurant l'innervation des cellules musculaires et endocrines. Les cellules interstitielles de Cajal jouent le rôle de pacemaker en contrôlant le rythme du péristaltisme. Le système nerveux est relié au système nerveux central (système sympathique et parasympathique).

## *Vascularisation*

La vascularisation comporte principalement les ramifications de l'aorte dorsale (artères hépatiques, spléniques, gastriques et mésentériques supérieure et inférieure). Les artères pénètrent dans la séreuse, traversent la musculeuse. Elles forment des plexus dans la sous-muqueuse et dans la muqueuse. Dans la muqueuse, des artérioles se terminent en un réseau capillaire. Des veinules partent de ce réseau capillaire, fusionnent pour former des veines dans la sous-muqueuse et parcourent le chemin inverse. Le chylifère central, capillaire lymphatique en cul-de-sac, est spécifique aux villosités intestinales.

Le système porte hépatique recueille le sang veineux chargé de nutriments pour le conduire au foie. Le foie traite ces nutriments puis les libère dans la circulation sanguine générale.

## *Fonction endocrine*

Les cellules endocrines isolées du tube digestif sont issues des crêtes neurales et font partie du système endocrine diffus (SED). Elles sont dispersées dans la muqueuse du tube digestif depuis le cardia jusqu'au rectum. Certaines colorations histologiques spécifiques à l'argent permettent de les distinguer. Elles sont capables de capter les précurseurs des amines biogènes et de les décarboxyler et font partie du système APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*). Ces précurseurs sont généralement la dihydroxyphénylalanine ou le 5-hydroxytryptophane. La dopamine, la sérotonine et l'histamine sont les trois amines qui ont pu être détectées. Ces amines sont stockées dans les mêmes grains de sécrétion que les hormones peptidiques. Ces cellules sont soit situées du côté basal de l'épithélium (estomac), soit en rapport avec la lumière du tube digestif. Dans ce cas, elles présentent une membrane apicale garnie de microvillosités en contact avec la lumière et des grains de sécrétion rassemblés du côté du chorion. Les cellules du SED sont soit purement endocrines, soit ont une fonction paracrine ou sont à la fois endocrine et paracrine.

Si certaines hormones produites dans la paroi du tube digestif influencent la sécrétion de ses cellules exocrines, d'autres ont comme fonction de régler sa motilité. Toute perturbation dans leur sécrétion s'accompagne d'un trouble. Ainsi, l'hypersécrétion du facteur VIP (*Vasoactive Intestinal Peptide*) induit un relâchement des muscles lisses et une accélération du transit intestinal, se traduisant par de la diarrhée.

### *Fonction de défense*

Elle se traduit par la présence de cellules du système immunitaire qui forment le *Gut-Associated Lymphoid Tissue* (GALT) tout le long du tube digestif. Le GALT fait partie du *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue* (MALT) qui s'observe dans de nombreuses muqueuses de l'organisme. Le GALT comprend : les amygdales (cf. *supra*), les follicules de la muqueuse œsophagienne, les plaques de Peyer de l'intestin grêle, les amas lymphoïdes du côlon et de l'appendice et de nombreux lymphocytes et plasmocytes présents dans l'épithélium, le chorion et la sous-muqueuse du tube digestif, particulièrement dans l'intestin.

Au niveau de l'intestin, les antigènes sont d'abord modifiés par des cellules particulières, les cellules M, situées dans l'épithélium intestinal au niveau des plaques de Peyer (cf. chapitre 11, « Système immunitaire »).

## Œsophage

L'œsophage a une longueur de 25 cm. Il est situé entre le pharynx et l'estomac.

Son rôle est de transporter le bol alimentaire de la cavité buccale à l'estomac. Il est subdivisé en quatre segments : cervical, thoracique, diaphragmatique et abdominal.

L'œsophage présente les cinq couches classiquement rencontrées dans le tube digestif (figure 10.19) :

- la muqueuse est formée d'un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé et d'un chorion correspondant à un tissu conjonctif lâche contenant des lymphocytes isolés ou en groupe et des glandes cardiales muqueuses dans la partie inférieure ;
- la musculaire muqueuse est présente de façon irrégulière ; elle est composée de cellules musculaires lisses ;

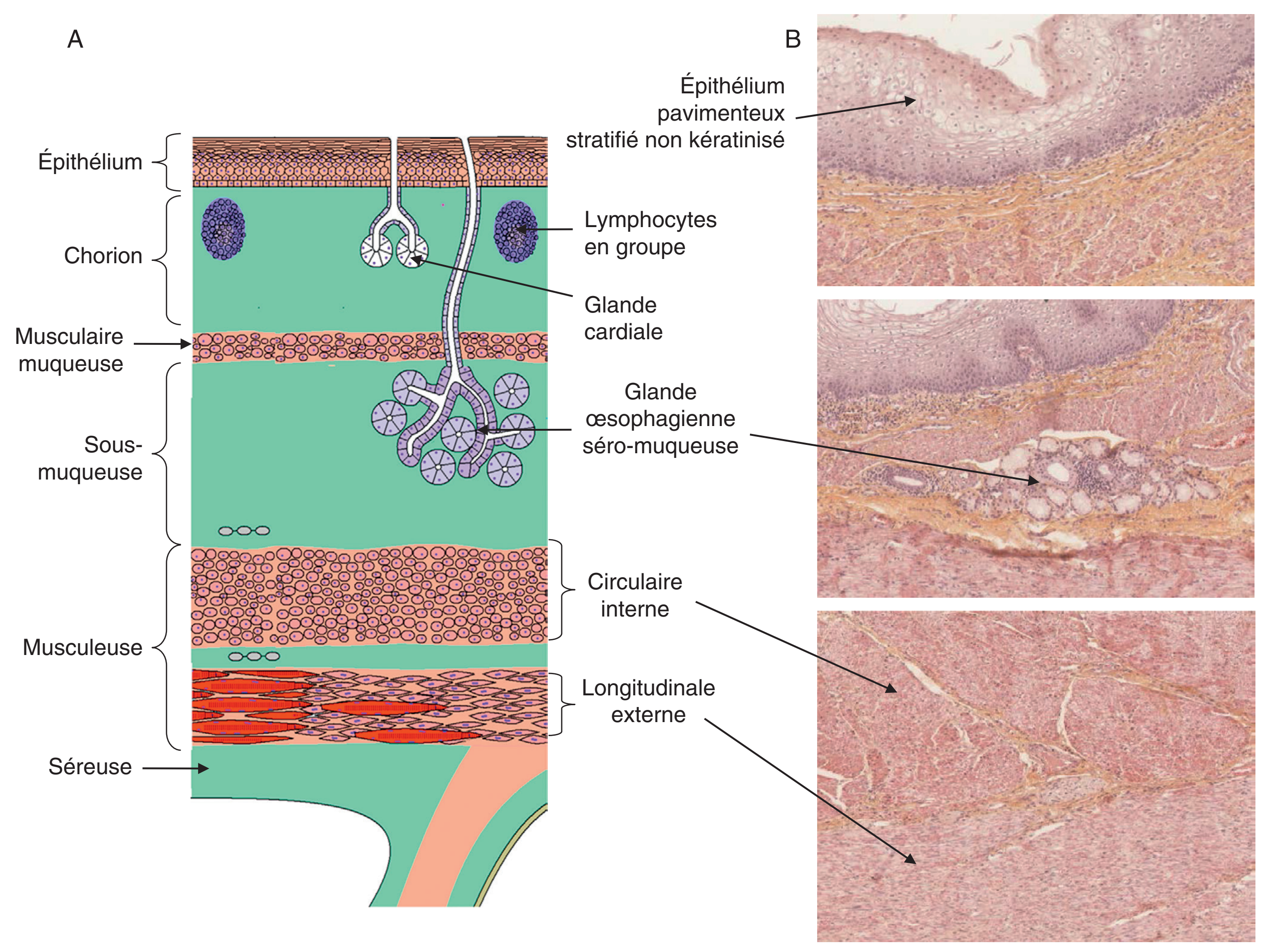



**Figure 10.19**

**L'œsophage.**

**A.** Schéma de l'œsophage. **B.** Coupes histologiques de l'œsophage.

*(Illustration par Damien Schoëvaërt et photographies des coupes histologiques par Anne-Marie Courtot.)*

- la sous-muqueuse est un tissu conjonctif lâche riche en fibres élastiques et contient des glandes œsophagiennes séro-muqueuses qui lubrifient les parois de l'œsophage ;
- la musculeuse est formée d'une couche circulaire interne et d'une couche longitudinale externe : elle est constituée de cellules musculaires striées dans le tiers supérieur de l'œsophage ; ces cellules striées font progressivement place à des cellules musculaires lisses dans les autres segments ;
- la partie de l'œsophage qui se situe dans la cavité péritonéale est recouverte par une séreuse.

## Estomac

L'estomac est situé entre l'œsophage et le duodénum.

L'estomac comprend le cardia, le fundus, le corps, l'antre et le canal pylorique qui s'ouvre vers l'intestin.

L'estomac stocke provisoirement les aliments, les brasse et les transforme de façon chimique. C'est le lieu de transformation des aliments en chyme.

### *Muqueuse*

À l'endroit où l'œsophage rejoint l'estomac (zone du cardia), l'épithélium pavimenteux stratifié se transforme en un épithélium prismatique simple.

Dans l'estomac, cet épithélium est formé d'une couche de cellules à pôle muqueux fermé (figure 10.20). Le chorion est constitué d'un tissu conjonctif lâche. La muqueuse de l'estomac présente des sillons qui correspondent à des cryptes au fond desquelles se trouvent les glandes gastriques tubuleuses. Ces glandes sont à structure variable en fonction de la région. Ainsi, il est possible de distinguer les glandes fundiques et les glandes pyloriques :

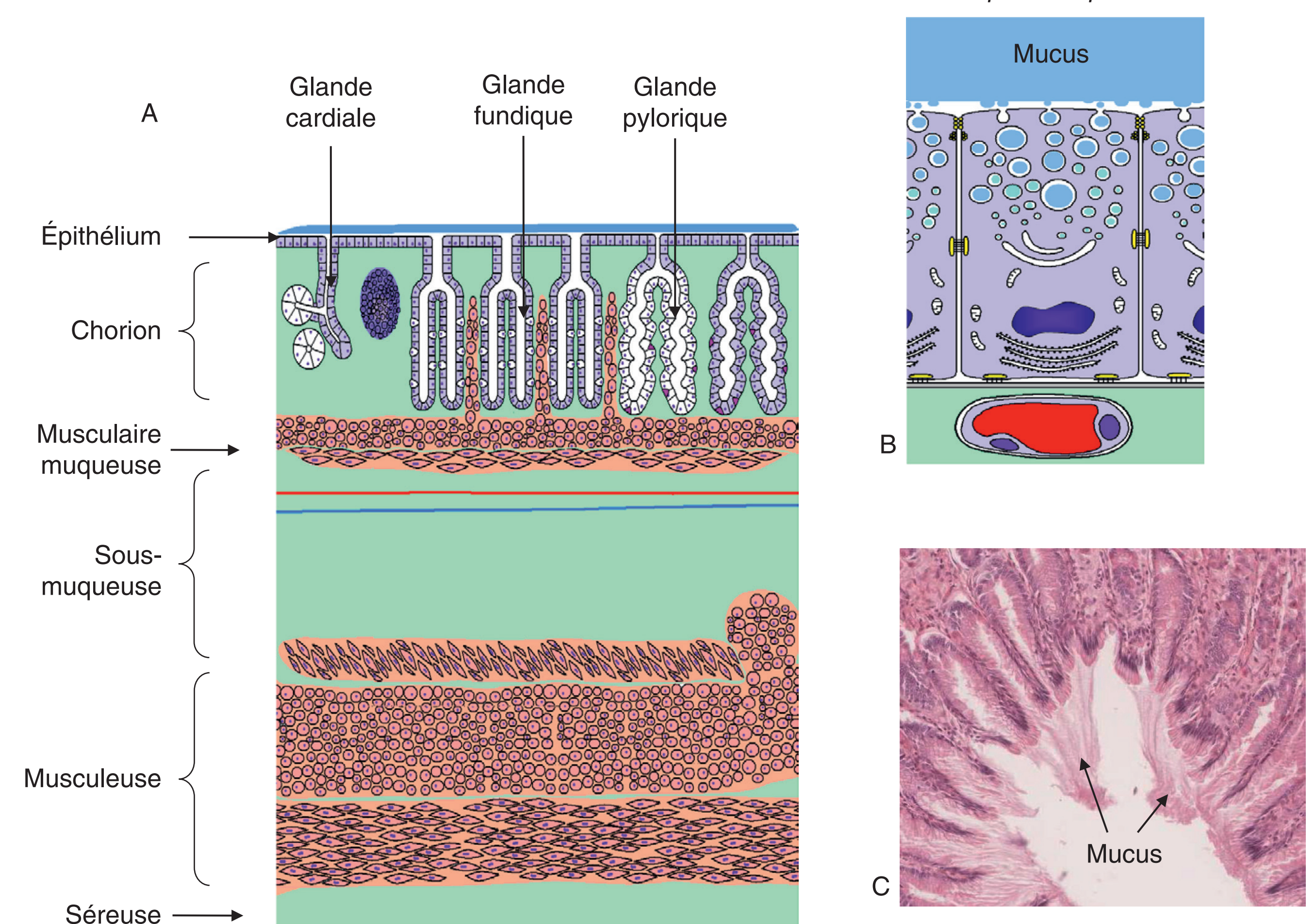



Figure 10.20

**Estomac.**

**A.** Schéma de l'estomac. **B.** Schéma de l'épithélium gastrique. **C.** Coupe histologique de la muqueuse gastrique.

*(Illustration par Damien Schoëvaërt et photographie de la coupe histologique par Anne-Marie Courtot.)*

• les glandes fundiques (figure 10.21) sont des glandes tubuleuses droites en relation avec l'épithélium par le collet. Le collet est formé principalement des cellules mucoïdes secrétant des muccopolysaccharides acides et de quelques cellules sécrétant le pepsinogène. Les cellules glandulaires de l'épithélium gastrique et les cellules du collet produisent deux types de mucines (MUC5AC et MUC6). Les glandes fundiques contiennent :

– des cellules principales, qui sont des cellules exocrines qui sécrètent la leptine et le pepsinogène, forme inactive de la pepsine ; ce pepsinogène est transformé en pepsine dans la lumière de l'estomac ;

– des cellules bordantes (figure 10.21), qui sont responsables de la sécrétion d'acide chlorhydrique et du facteur intrinsèque. Ces cellules présentent une surface importante : la membrane cellulaire s'invagine, formant un canal qui se résout en canalicules. Ces cellules se caractérisent par la présence d'un très grand nombre de mitochondries et par la présence de tubules intracytoplasmiques qui dérivent du réticulum endoplasmique lisse. Ces tubules sont en relation avec les canalicules qui se développent lorsque la cellule est en activité. Ces structures facilitent la sécrétion de $H^+$ (produit à partir de l'acide carbonique et d'une anhydrase carbonique) et de $Cl^-$ dans la lumière de l'estomac, ces ions étant à l'origine de la formation d'HCl. Par cette sécrétion, le pH dans la lumière de l'estomac est très acide, favorisant ainsi la destruction des bactéries ingérées, la dénaturation des protéines alimentaires et l'activation de la pepsine. La sécrétion d'HCl est stimulée par la gastrine qui est sécrétée par les cellules G du SED au niveau de l'antre pylorique et par l'acétylcholine. La sécrétion de gastrine est inhibée par la somatostatine produite par les cellules D. Le facteur intrinsèque se lie à la vitamine B12 et favorise son absorption au niveau de l'iléon (la vitamine B12 est nécessaire à la production d'érythrocytes) ;

• les glandes pyloriques sont des glandes tubuleuses contournées et ramifiées qui contiennent des cellules exocrines sécrétant un mucus formé uniquement de la mucine MUC6 et du lysozyme, une enzyme bactériolytique.

Des cellules du SED se trouvent dans les deux types de glande. Ces cellules libèrent dans les capillaires la gastrine, la somatostatine, l'histamine, mais également d'autres éléments, parmi ceux-ci les endorphines, la sérotonine et la cholécystokinine.

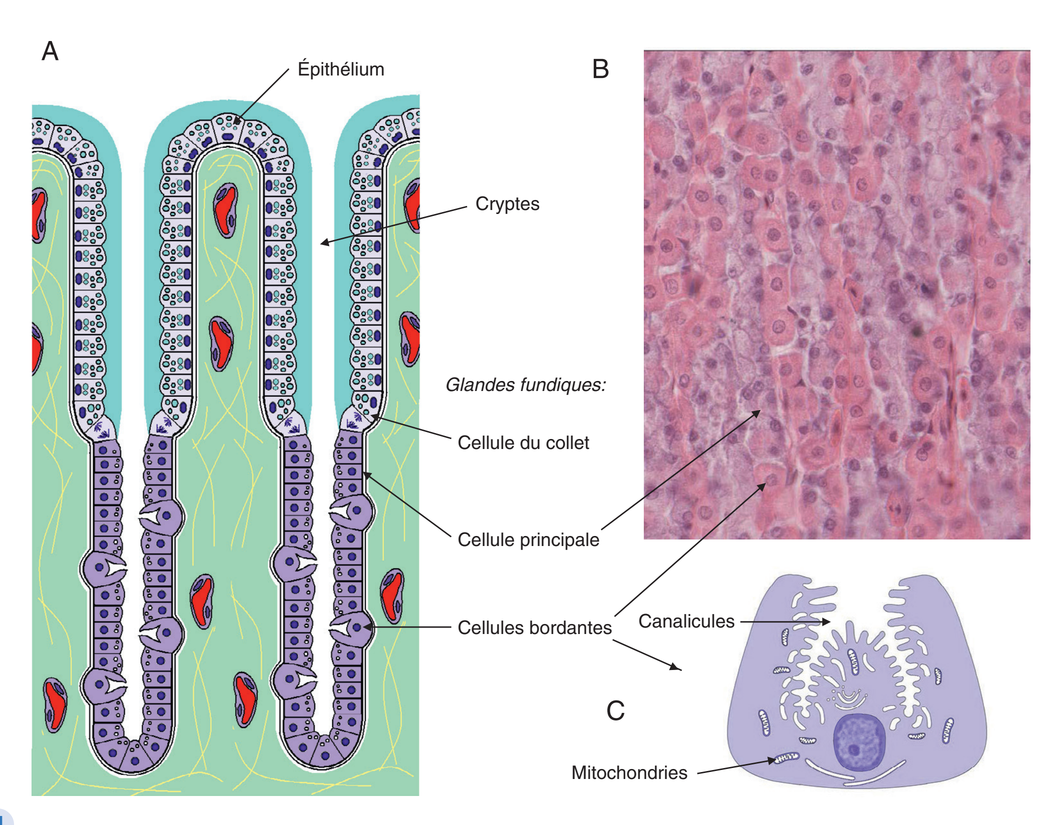



**Figure 10.21**

**Estomac : glandes fundiques.**

**A.** Schéma de glandes fundiques. **B.** Coupe histologique de glandes fundiques. **C.** La cellule à HCl.

*(Illustration par Damien Schoëvaërt et photographie de la coupe histologique par Anne-Marie Courtot.)*

**Protection de la paroi gastrique et renouvellement cellulaire**

Les cellules épithéliales à mucus, les cellules du collet des glandes fundiques et les cellules des glandes pyloriques participent à la formation d'un film muqueux au niveau de l'estomac qui protège la paroi gastrique des sécrétions d'HCl. Si la couche de mucus qui tapisse la paroi de l'estomac est interrompue, une réaction inflammatoire peut toucher les tissus sous-jacents. Si cette inflammation persiste, elle peut aboutir à des ulcères gastriques qui sont des érosions de la paroi gastrique.
La durée de vie des cellules épithéliales est de 3 à 6 jours. Le renouvellement se fait à partir des cellules de l'isthme et du collet.

### *Chorion, musculaire muqueuse, sous-muqueuse, musculeuse, séreuse*

Le chorion est constitué d'un tissu conjonctif lâche.

La musculaire muqueuse est développée. Elle est formée de deux couches : la couche interne circulaire, d'où se détachent les travées qui pénètrent dans le chorion et s'insinuent entre les glandes, et la couche externe longitudinale.

La sous-muqueuse est formée d'un tissu conjonctif dense, contenant des vaisseaux et des structures nerveuses à l'origine du plexus de Meissner.

La musculeuse comprend trois couches de cellules musculaires lisses qui, du fait de la forme particulière de l'estomac, ne sont pas bien distinctes. Ces couches musculaires sont sous le contrôle du plexus nerveux autonome d'Auerbach, situé entre les couches musculaires. La contraction de ses muscles est à l'origine de la compression et du mélange des aliments avec les sécrétions gastriques.

L'estomac est suspendu dans la cavité péritonéale ; sa couche la plus externe correspond à une séreuse qui correspond au feuillet viscéral du péritoine.

## Intestin grêle

L'intestin grêle est un tube de 7 à 8 mètres de long qui s'étend depuis la région pylorique de l'estomac jusqu'à la valve iléo-cæcale au niveau du gros intestin. Il comprend trois parties : le duodénum, le jéjunum et l'iléon.

L'intestin grêle transforme le chyme en chyle. Il intervient dans l'absorption et la défense immunitaire.

### *Rôle d'absorption*

Cette absorption est facilitée :

- par un système d'amplification de surface (×600) qui se situe à différentes échelles : les anses intestinales (au niveau du jéjunum et de l'iléon), les valvules conniventes (plis transversaux concernant la muqueuse et la musculaire muqueuse), les villosités intestinales (expansions de la muqueuse) (figure 10.22) et les microvillosités des entérocytes (niveau cellulaire) ;
- par un système vasculaire développé :
  - la vascularisation sanguine permet l'absorption des sucres et des protéines. Les vaisseaux sanguins pénètrent dans la musculeuse, forment un plexus dans la sous-muqueuse. Des branches de ce plexus atteignent la musculaire muqueuse puis le chorion où un réseau de microcirculation se résout sous l'épithélium au sein de chaque villosité (figure 10.23). Le flux d'échange au niveau de l'intestin est double : il se fait des vaisseaux à la lumière intestinale (sécrétion intestinale) et de la lumière intestinale vers les vaisseaux, soit par diffusion passive, soit par diffusion active. De ces capillaires naissent des veinules qui atteignent les veines du plexus sous-muqueux ;
  - la vascularisation lymphatique permet l'absorption des lipides à partir de la lumière du tube digestif. Les acides gras sont absorbés par l'entérocyte, expulsés sous forme de triglycérides dans le chorion et passent dans un chylifère central qui occupe l'axe de la villosité. Il est en relation avec la circulation lymphatique sous-muqueuse.

Les villosités intestinales, unités spécifiques à l'intestin grêle, se caractérisent par la présence d'une microcirculation développée, mais également d'expansion provenant des couches musculaire muqueuse et musculeuse. Des expansions des systèmes nerveux autonomes cheminent parallèlement à ces couches musculaires. L'ensemble de ces éléments est à l'origine d'une motilité contrôlée au sein de la villosité.

### *Rôle de défense immunitaire*

De nombreux lymphocytes situés entre les cellules épithéliales ou au niveau du chorion sont présents dans l'intestin. De plus, des formations lymphoïdes particulières, les plaques de Peyer, sont présentes dans l'intestin grêle, particulièrement dans l'iléon (cf. chapitre 11, « Système immunitaire »).

## Duodénum

Le duodénum est la portion initiale de l'intestin grêle qui s'incurve autour de la tête du pancréas. À son niveau se

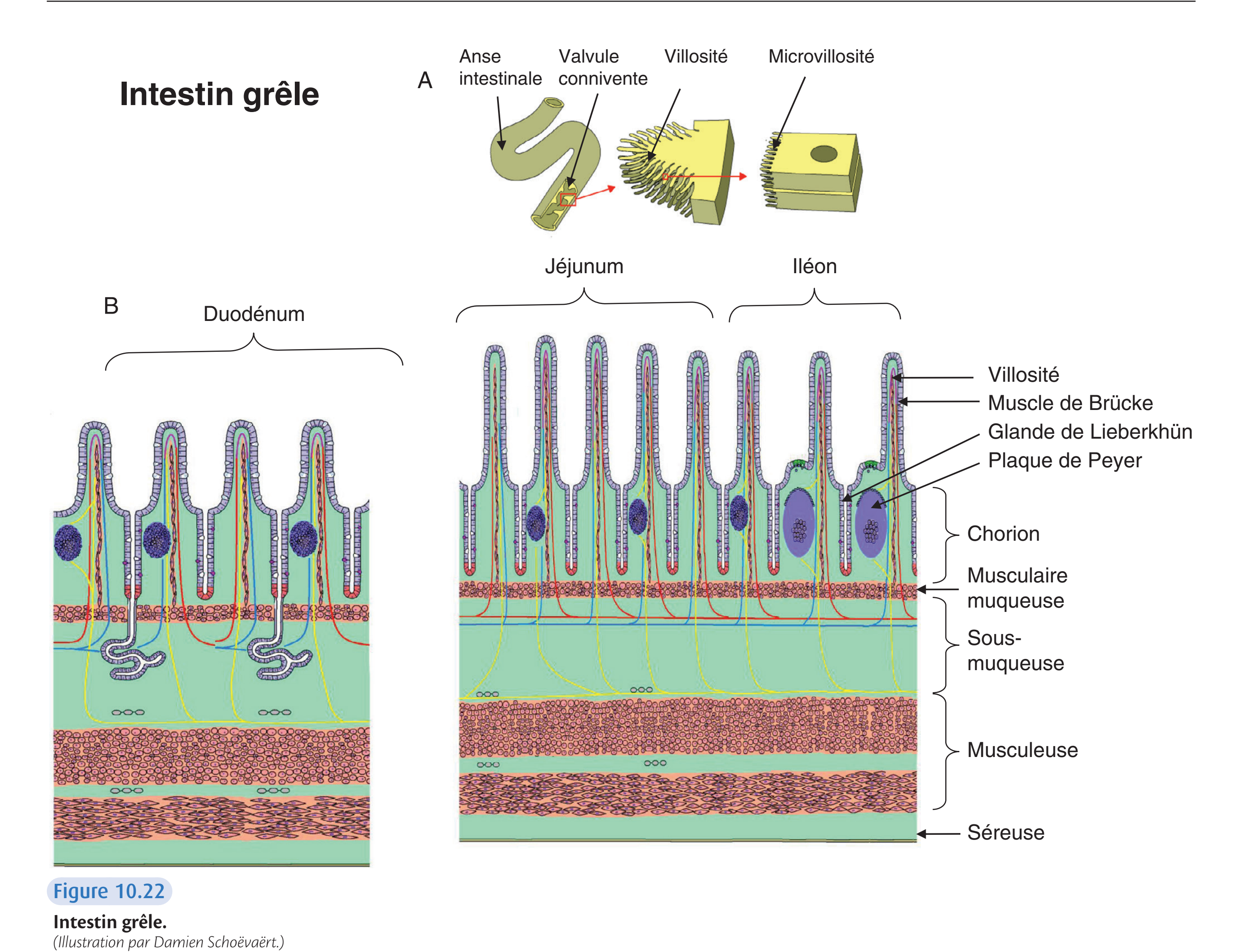



**Figure 10.22**

**Intestin grêle.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

raccordent les conduits provenant de la vésicule biliaire (bile) et du pancréas (suc pancréatique). La libération de ces sécrétions étant sous le contrôle du sphincter d'Oddi.

Le duodénum a un rôle essentiel dans l'absorption des éléments nutritifs et la protection contre les sécrétions gastriques. Ces rôles sont facilités par le développement d'une motilité particulière, le péristaltisme intestinal.

### *Muqueuse*

La muqueuse se caractérise par la présence de villosités et des glandes intestinales de l'intestin grêle (ou glandes de Lieberkühn) qui se situent entre les villosités.

L'épithélium est un épithélium simple prismatique comprenant trois types cellulaires : les entérocytes, les cellules caliciformes et les cellules du système endocrine diffus (figure 10.24) :

- les entérocytes sont des cellules intestinales prismatiques :
  - l'augmentation de surface d'échange se traduit, au pôle apical de ces cellules, par la présence de microvillosités régulières (2 000 à 3 000 microvillosités par cellule). Ce sont de fines expansions membranaires structurées par un réseau de filaments d'actine associés à des protéines de liaison à l'actine (villine, espine et plastine 1). Cette architecture est requise pour la contraction de la microvillosité et pour la rétention à la membrane des microvillosités des protéines nécessaires pour la physiologie intestinale. La membrane plasmique recouvrant les microvillosités est structuralement et biochimiquement

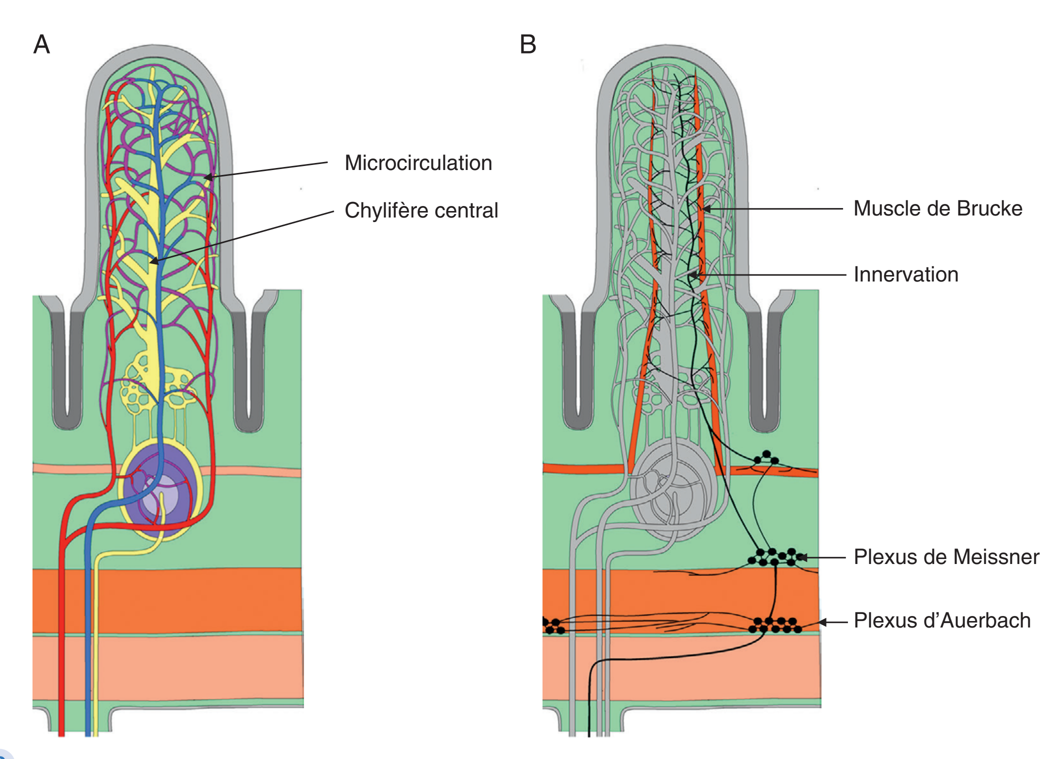



**Figure 10.23**

**La villosité intestinale.**
**A.** Circulation. **B.** Innervation.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

très différente des membranes baso-latérales. Elle est recouverte par le glycocalyx, fraction osidique de glycoprotéines de structures ancrées dans la membrane plasmique ; le glycocalyx joue un rôle protecteur et il intervient dans les processus d'absorption et de transfert transmembranaire ;

– les glycoprotéines membranaires des microvillosités correspondent aux différentes entités enzymatiques et fonctionnelles impliquées dans l'absorption intestinale : elles correspondent à des complexes hydrolasiques, peptidases, disaccharidases (maltase, sucrase-isomaltase, β-galactosidase) et des transporteurs membranaires ;

– l'absorption des lipides passe également par l'entérocyte : ainsi, la lipase pancréatique, présente dans la lumière intestinale, provoque l'hydrolyse des lipides en monoglycérides et acides gras stabilisés par les sels biliaires ; ces produits passent par la partie apicale de l'entérocyte puis dans le réticulum lisse où ils sont transformés en triglycérides ; ces triglycérides s'associent à des protéines et se retrouvent expulsés dans l'espace extracellulaire (espaces de Grünhagen) où ils rejoignent les capillaires lymphatiques (figure 10.24) ;

– latéralement, les entérocytes sont reliés entre eux du côté apical par des complexes de jonctions membranaires formant un cadre complet d'union entre les cellules adjacentes ; ce complexe de jonction est composé d'une jonction serrée (*tight junction*), d'une zonula adherens et de desmosomes maculaires ;

- les cellules caliciformes sont des cellules exocrines à pôle muqueux ouvert fabricant de la mucine et qui sont dispersées entre les entérocytes. Elles sont peu nombreuses dans le duodénum. La mucine se transforme en mucus dans la lumière du duodénum et protège la paroi du duodénum des sécrétions acides provenant de l'estomac ;
- les cellules du système endocrine diffus sont plus rares. Elles secrètent la cholécystokinine (ralentissement de la vidange gastrique et stimulation de la libération de bile et de la sécrétion pancréatique) et la sécrétine (stimulation de la sécrétion de bicarbonates par les cellules tapissant les conduits biliaires du foie et augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas).

Au niveau des glandes de Lieberkühn, les mêmes types cellulaires sont présents.

De plus des cellules de Paneth sont situées à la base des glandes : elles interviennent au niveau de la flore bactérienne et secrètent le TNFα, le lysozyme, qui attaque les bactéries et joue un rôle dans le maintien de la flore intestinale, et des cryptidines qui ont un effet antimicrobien.

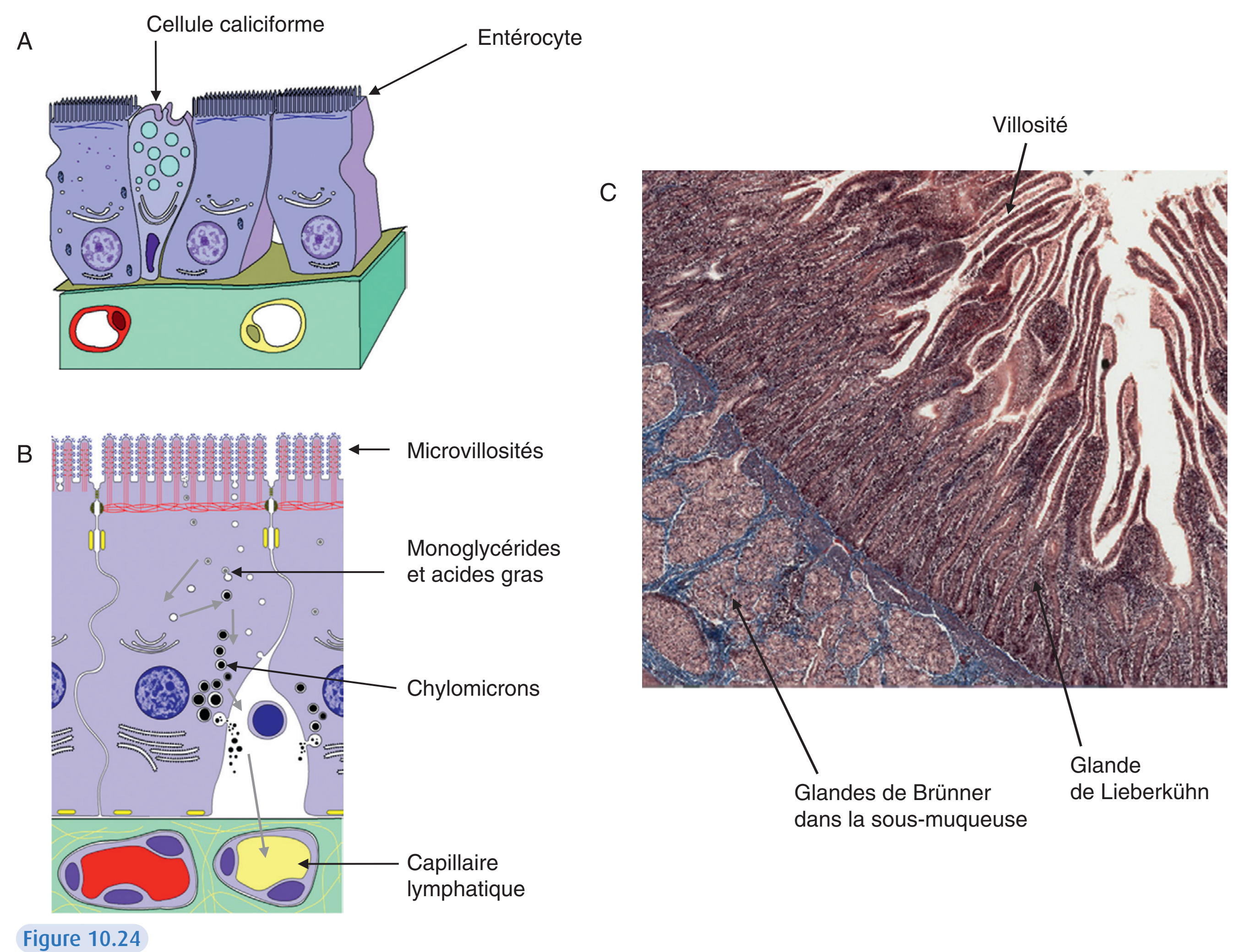



Figure 10.24

**Le duodénum.**
**A.** Épithélium. **B.** Entérocyte. **C.** Muqueuse, musculaire muqueuse et sous-muqueuse.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt et photographie de la coupe histologique par Anne-Marie Courtot.)*

### *Chorion, musculaire muqueuse, sous-muqueuse, musculeuse, séreuse*

Le chorion est un tissu conjonctif qui comprend des vaisseaux et lymphatiques, des éléments nerveux et musculaires. Il forme l'axe de la villosité intestinale.

La musculaire muqueuse est formée d'une circulaire interne et d'une longitudinale externe. À partir de la circulaire interne, des expansions vont former la musculature en éventail de la villosité intestinale (muscle de Brücke) à l'origine du raccourcissement de la villosité.

La sous-muqueuse est un tissu conjonctif vascularisé et innervé qui contient, dans le duodénum, des glandes de Brünner (ou glandes duodénales) (figure 10.24) qui sont des glandes muqueuses dont le produit alcalin protège le duodénum des sécrétions acides gastriques.

Le chorion et la sous-muqueuse de l'intestin contiennent des amas de follicules lymphoïdes : les plaques de Peyer, qui sont recouvertes par un épithélium contenant les cellules M (cf. chapitre 12, « Système immunitaire ») — elles sont localisées essentiellement au niveau de l'iléon.

La musculeuse est formée d'une couche circulaire interne et d'une couche longitudinale externe à l'origine du péristaltisme intestinal.

La séreuse est un tissu conjonctif entourant l'intestin relié au péritoine ou entouré d'un mésentère.

## Jéjunum

Le jéjunum est un lieu d'absorption majeur du tube digestif. Il présente un système de villosités complexes.

## Iléon

L'iléon est caractérisé par le développement des formations lymphoïdes. C'est à son niveau que l'on rencontre la plus grande concentration de plaques de Peyer au niveau du chorion et de la sous-muqueuse.

## Gros intestin

Le gros intestin s'étend de la jonction iléo-cæcale jusqu'à l'anus. Il comprend l'appendice et le cæcum, les côlons ascendant, transverse, descendant et sigmoïde. Il se termine par le rectum et l'anus (figure 10.25).

Il possède des fonctions importantes de motricité. Il stocke et brasse les nutriments pour une transformation finale puis il les propulse vers le rectum.

Sa fonction d'absorption est différente de celle de l'intestin grêle. Elle concerne principalement la réabsorption d'eau qui se fait au niveau des microvillosités des entérocytes. Il n'y a pas de valvules conniventes ni de villosités au niveau du gros intestin.

Il produit une grande quantité de mucus qui protège le gros intestin des matières fécales et facilite le transport de celles-ci. De plus, il participe à la défense de l'organisme. Enfin c'est l'organe du tube digestif qui contient la plus importante flore intestinale.

## Appendice et cæcum

L'appendice est un diverticule du cæcum (figure 10.25). Il a la même structure que le côlon (cf. *infra*) mais possède peu de glandes de Lieberkühn. Il se caractérise par la présence de nombreux îlots lymphoïdes et de lymphocytes dans le chorion. Les îlots lymphoïdes peuvent s'étendre dans la sous-muqueuse en traversant la musculaire muqueuse.

**Pathologie**

### Appendicite

Par sa position particulière en cul-de-sac, le contenu de l'appendice stagne souvent et il peut être inflammé (appendicite). Cette inflammation peut s'élargir, détruire la paroi et s'étendre à la cavité péritonéale.

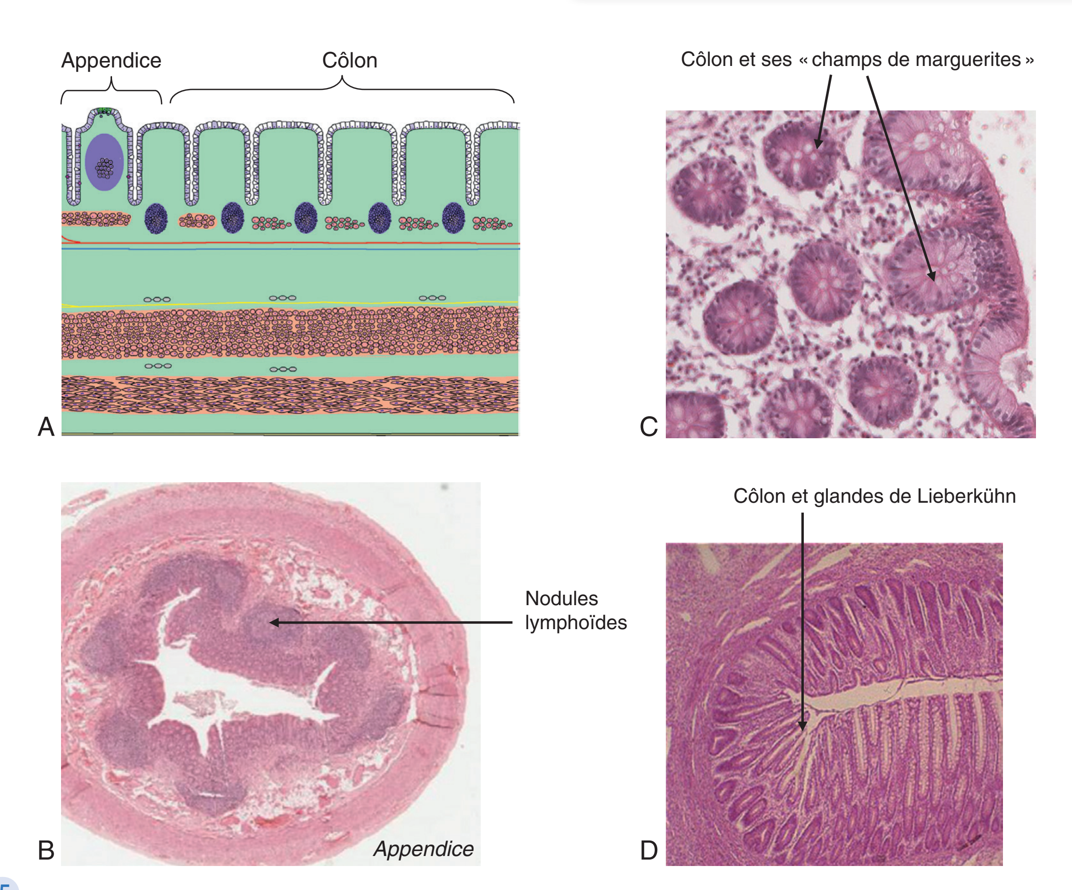



**Figure 10.25**

**Appendice et côlon.**
**A.** Schéma du gros intestin. **B.** Coupe histologique au niveau de l'appendice. **C.** Coupe histologique des glandes de Lieberkühn en coupe transversale. **D.** Coupe histologique du côlon.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt et photographies des coupes histologiques par Anne-Marie Courtot.)*

## Côlon

L'épithélium du côlon est dépourvu de villosités (figure 10.25). Il contient des entérocytes et une majorité de cellules caliciformes. Les glandes de Lieberkühn, longues et rectilignes, contiennent principalement des cellules caliciformes, quelques entérocytes et des cellules du système endocrine diffus. En coupe histologique transversale, la richesse des glandes en cellules caliciformes se traduit par un aspect de « champ de marguerites ». Le chorion contient de nombreux follicules lymphoïdes.

La musculaire muqueuse et la sous-muqueuse ne présentent pas de particularités. La musculeuse est formée d'une couche circulaire interne et d'une couche longitudinale externe. Cette couche longitudinale est irrégulière et contient des faisceaux de fibres musculaires qui fusionnent entre elles pour former le tænia coli, permettant une contraction particulière au niveau du côlon.

La séreuse contient des amas de tissu adipeux.

## Rectum

Le rectum est la partie courte, terminale et dilatée du côlon. Il fait suite au côlon sigmoïde. Il a une structure analogue à celle du côlon. Son rôle est l'accumulation des fèces avant la défécation.

## Canal anal

Le canal anal est le dernier segment du gros intestin. Il comprend trois parties, la zone ano-rectale, la zone ano-cutanée et la zone cutanée (figure 10.26) :

- la zone ano-rectale est une zone de transition. En effet, l'épithélium unistratifié fait progressivement place à un épithélium pavimenteux pluristratifié et les glandes de Lieberkühn disparaissent progressivement. La musculaire muqueuse correspond aux colonnes de Morgagni qui se terminent par les valvules de Morgagni. Sous les valvules se trouvent les conduits des glandes excrétrices anales qui sont des glandes muqueuses ;
- la zone ano-cutanée comporte un épithélium pavimenteux stratifié devenant progressivement kératinisé ;
- la zone cutanée possède un épithélium cutané caractéristique, des cellules pigmentaires, des follicules pileux, des glandes sébacées et des glandes sudoripares mérocrines et apocrines.

Le chorion contient de gros plexus veineux qui peuvent être à l'origine d'hémorroïdes internes.

Le canal anal est sous le contrôle de sphincters. Il existe à ce niveau du corps deux sphincters : un sphincter interne dont le fonctionnement est automatique et qui est constitué de fibres musculaires lisses, et un sphincter externe sous le contrôle de la volonté comportant des cellules musculaires striées.

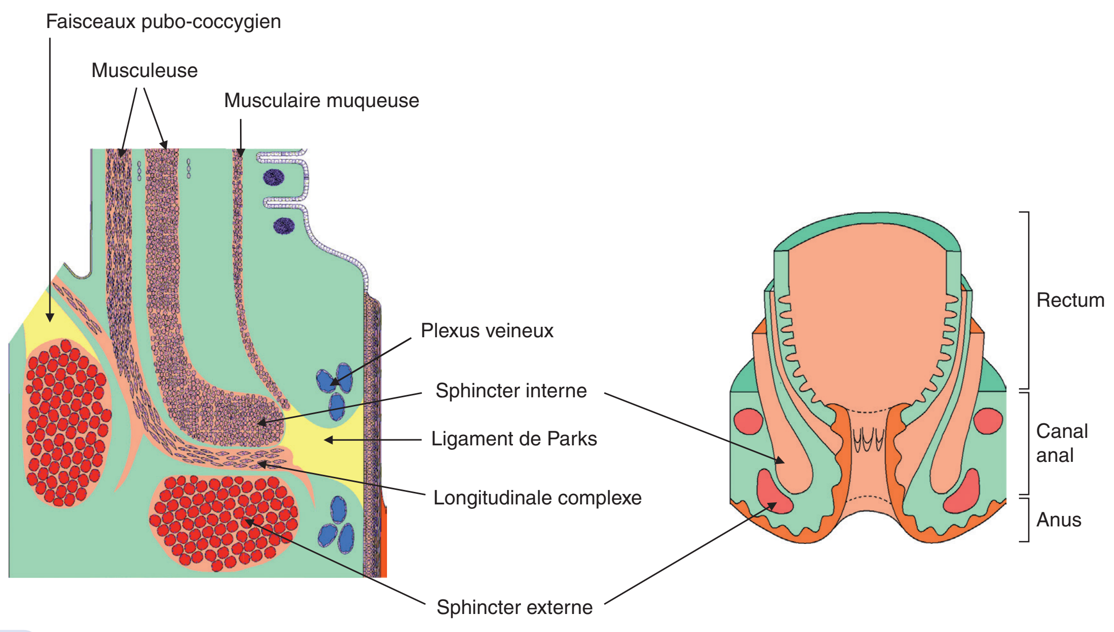



**Figure 10.26**

**Zone ano-rectale.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

**Pathologie**

En cas d'anomalie au niveau de ces sphincters, ces mécanismes ne sont plus possibles et peuvent survenir des pertes de selles involontaires : on parle d'incontinence fécale ou rectale.

**Pathologie**

### Maladies inflammatoires chroniques intestinales

**Maladie de Crohn**

La maladie de Crohn est un processus inflammatoire chronique au niveau de l'iléon et du gros intestin. Ce processus inflammatoire produit des lésions au niveau de la muqueuse, la sous-muqueuse et la musculeuse, ces lésions pouvant provoquer une occlusion intestinale et la formation de fistules et finalement une perforation intestinale.

**Rectocolite ulcéro-hémorragique**

Dans cette maladie, la muqueuse colique est altérée, empêchant la résorption d'eau, provoquant ainsi une diarrhée souvent associée à des hémorragies.

**La flore intestinale**

Chez l'Homme, la microflore intestinale renferme des milliards de bactéries appartenant à plus de 400 espèces. Elle fait partie, avec tous les autres éléments du tube digestif d'un système digestif intégré à relations multiples. Sa répartition dépend de l'organe étudié. Dans l'estomac et en présence de sécrétions acides, la flore est très peu représentée. Dans l'intestin grêle, sa densité croît du duodénum à l'iléon et les bactéries aérobies diminuent au profit des bactéries anaérobies. C'est dans le côlon que leur densité est la plus forte. La flore intestinale produit de nombreux métabolites et transforme les aliments non assimilés au niveau de l'intestin grêle. Bien qu'étrangère à l'organisme, cette population bactérienne est associée étroitement aux cellules intestinales et au mucus Elle est tolérée et stimule même le système immunitaire. Cette flore, relativement stable, limite l'implantation d'espèces pathogènes pour l'organisme. Des études récentes montrent que des dysfonctionnements de ce système bactérien sont en relation avec des problèmes métaboliques, immunitaires voire neurologiques.

# Foie

Le foie est situé dans la cavité abdominale sous le diaphragme.

## Rôles

Le foie est considéré comme une glande digestive par sa sécrétion biliaire mais c'est également une interface entre le système digestif et le sang et, à ce titre, il a une fonction métabolique essentielle.

### *Fonction exocrine*

La bile correspond à la fonction exocrine du foie. En effet, les hépatocytes sont capables de capter, de transformer et d'excréter des composants provenant du sang dans les canaux biliaires. La bile est acheminée au duodénum. C'est un émulsiant des graisses, elle facilite l'action des enzymes digestives.

### *Fonction métabolique*

Les nutriments absorbés par le tube digestif et véhiculés par le sang portal sont stockés et transformés dans le foie pour être utilisés par l'organisme. Ces transformations concernent :

- le métabolisme des glucides, avec stockage du glucose sanguin sous forme de glycogène et libération de glucose dans le sang. Ainsi, lors d'une hyperglycémie, les hépatocytes captent du glucose et la glycogénogenèse est stimulée par l'insuline. À l'opposé, lors d'une hypoglycémie, le glucose est libéré dans le sang par glycogénolyse par l'action de l'adrénaline et du glucagon et par néoglucogenèse (à partir de glycérol et d'acide lactique) ;
- le métabolisme des lipides et le métabolisme des protides.

Le foie est également responsable de la transformation de substances toxiques au sein même de l'hépatocyte ou des cellules de Kupffer.

Pour assurer ces fonctions métaboliques, le foie possède une circulation sanguine unique et une unité structurale adaptée.

## Une circulation sanguine unique

Le foie est placé en dérivation sur la circulation veineuse. Tous les éléments absorbés par le tractus intestinal passent par le foie par la veine porte — sauf les lipides complexes qui sont véhiculés par les lymphatiques. Le foie possède une double circulation afférente :

• des branches de l'artère hépatique (sang riche en oxygène) provenant de l'aorte abdominale et des branches de la veine porte y pénètrent par le pôle portal ;
• à l'opposé de ce pôle portal, des veines efférentes conduisent le sang du foie au cœur par les veines sus-hépatiques qui se jettent dans la veine cave inférieure.

Cette situation du foie est à l'origine de la notion de système porte veineux (entre veinules afférentes et veinules efférentes).

## Unité structurale du foie : le lobule hépatique

Le foie est entouré par une capsule conjonctive, la capsule de Glisson, qui envoie des expansions dans le foie, le divisant ainsi en lobes.

L'unité structurale du foie est le lobule hépatique (figure 10.27). Le lobule a une structure hexagonale constituée de travées de cellules, les hépatocytes. Ces travées partent du centre du lobule où se trouve la veine centro-lobulaire et sont orientées radialement vers l'extérieur. À chacun des six pôles du lobule se trouve un espace porte composé d'une branche de l'artère hépatique (sang artériel riche en oxygène), une branche de la veine porte (sang veineux provenant du tube digestif et riche en nutriments) et d'un conduit biliaire interlobulaire. Le sang de la veine porte et de l'artère hépatique se déverse dans des capillaires sinusoïdes pour rejoindre la veine centro-lobulaire, les veines hépatiques puis la veine cave inférieure.

### *Les hépatocytes*

Les hépatocytes forment 80 % de la population cellulaire du foie. Ce sont de grandes cellules volumineuses polyédriques qui présentent trois types de faces (figure 10.28) :
• les faces vasculaires, en contact avec les espaces de Disse, qui sont eux-mêmes en contact avec les capillaires sinusoïdes : les hépatocytes présentent à ce niveau de nombreuses microvillosités, signes de l'importance des échanges avec le pôle sanguin ;

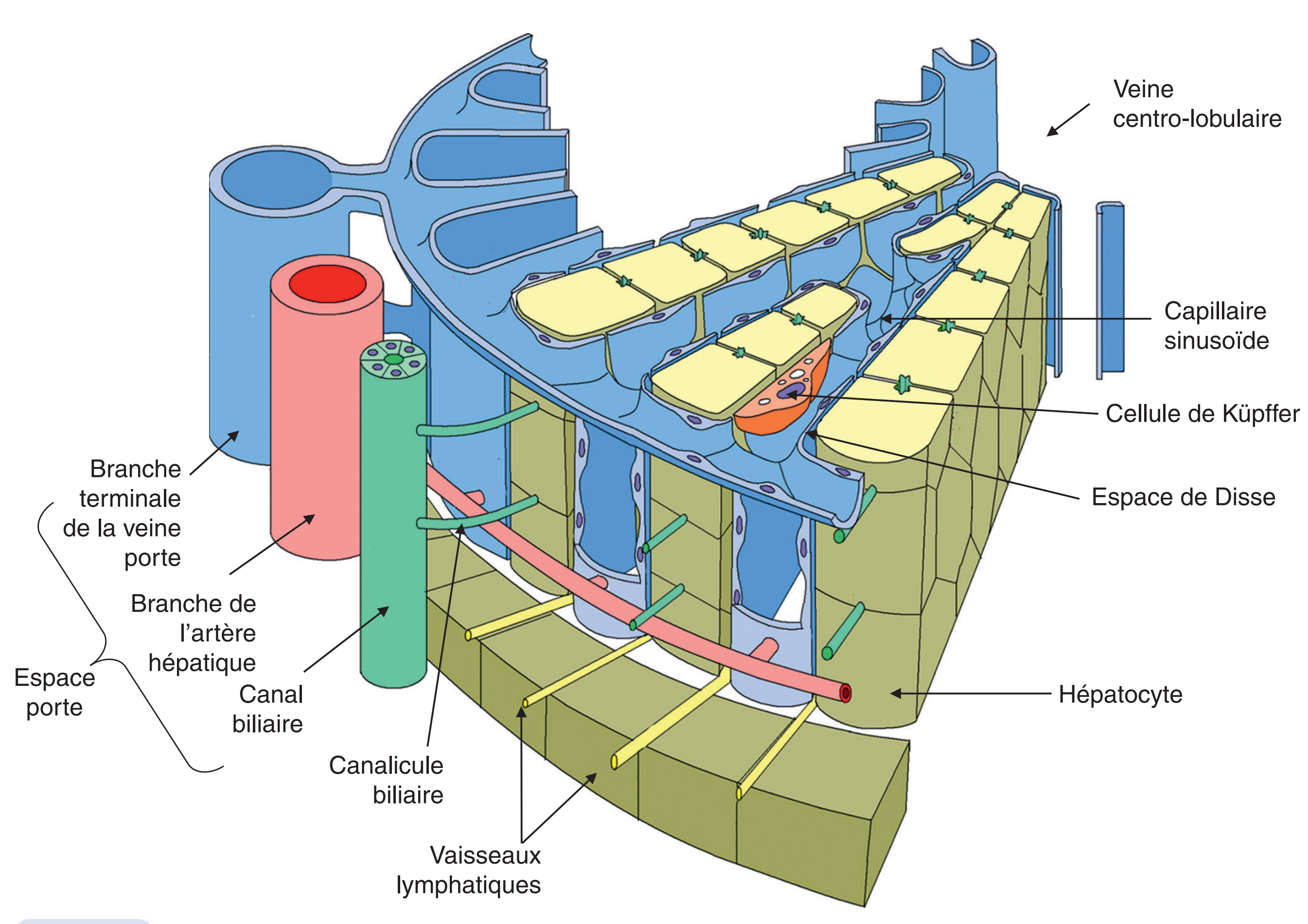



**Figure 10.27**
**Le foie. Structure d'un lobule hépatique.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

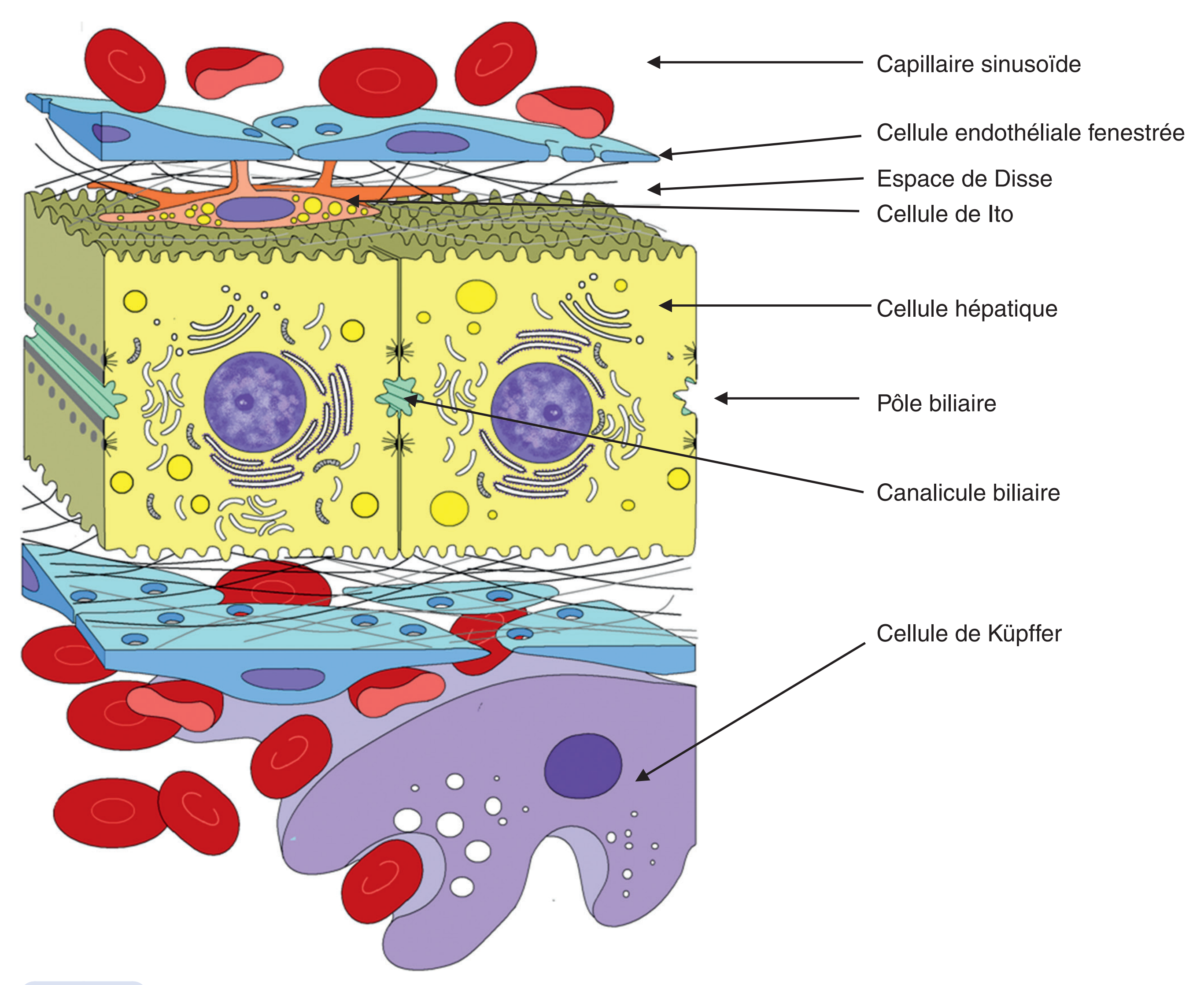



**Figure 10.28**
**Cellule hépatique.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

- les faces hépatocytaires, où les hépatocytes sont en relation les uns avec les autres par l'intermédiaire de leurs membranes qui contiennent de nombreuses interdigitations et jonctions;
- les faces biliaires : les membranes plasmiques de deux hépatocytes adjacents délimitent en leur centre une dépression qui correspond à un canalicule biliaire, portion initiale du système canalaire biliaire. De part et d'autre de ce canalicule, les hépatocytes sont reliés par des jonctions serrées.

Le cytoplasme des hépatocytes contient un réticulum endoplasmique (lisse et rugueux) abondant, un appareil de Golgi développé, de nombreuses mitochondries et de nombreux lysosomes. Ils sont riches en peroxysomes contenant la catalase et de l'alcool déshydrogénase.

### *Les capillaires sinusoïdes*

Les capillaires sinusoïdes du foie reçoivent un mélange de sang veineux portal et artériel. Ils sont situés à proximité des hépatocytes avec lesquels ils ont de nombreux échanges et correspondent à un carrefour métabolique vital pour l'organisme. Les capillaires sinusoïdes ont un large diamètre et leurs parois sont percées de larges pores (cf. chapitre 3). Ces structures facilitent le passage de macromolécules du sang aux hépatocytes et inversement.

Des histiocytes intravasculaires particuliers, les cellules de Küpffer, sont présents au niveau de la face interne des cellules endothéliales. Ces cellules ont non seulement des fonctions de phagocytose, mais également des activités

métaboliques (captation des immunoglobulines et dégradation en peptides, synthèse du complément et de certains éléments du complexe prothrombine, captation de chylomicrons). Elles interviennent dans le catabolisme des stéroïdes. Des lymphocytes particuliers, les lymphocytes associés au foie ou LAL (*Liver-Associated Lymphocytes*), sont présents.

### *L'espace de Disse*

L'espace de Disse correspond à l'espace séparant les hépatocytes des capillaires sinusoïdes. Il est riche en fibres de réticuline. Les cellules de Ito établissent des contacts étroits entre les hépatocytes et les capillaires sinusoïdes. Elles sont impliquées dans le métabolisme du rétinol, dans la production de médiateurs et de composants de la matrice extracellulaire et dans la production de médiateurs.

## Fonction exocrine du foie : bile, voies biliaires et vésicule biliaire

### *La bile*

La bile est sécrétée par les hépatocytes à raison de 500 à 1000 ml par jour. Elle est ensuite modifiée dans les voies biliaires. La bile est un liquide qui a la même osmolarité que le sang. Elle contient de l'eau, des électrolytes, des sels biliaires comme l'acide cholique et l'acide désoxycholique, des pigments biliaires comme la bilirubine, du cholestérol, des phospholipides.

La bile a :

- un rôle essentiel dans l'excrétion de déchets (bilirubine, médicaments, IgA) : la bilirubine provient du catabolisme de l'hémoglobine et peut être toxique pour l'organisme; elle est captée et transférée aux hépatocytes où elle se lie à différents composants avant d'être transportée vers le pôle biliaire où elle est excrétée;
- un rôle dans la régulation du cholestérol;
- un rôle dans l'absorption les lipides au niveau de l'intestin : en effet, les acides glycocholique et taurocholique qui permettent l'absorption des lipides au niveau de l'intestin sont synthétisés par les hépatocytes et sécrétés au pôle biliaire.

### *Les voies biliaires intra-hépatiques et extra-hépatiques*

#### Voies biliaires intra-hépatiques

La bile est excrétée au pôle biliaire des hépatocytes au niveau des canalicules grâce aux contractions des microfilaments d'actine qui les entourent. Les canalicules biliaires contiennent des microvillosités d'origine hépatocytaire. Les canalicules s'anastomosent entre eux et se drainent dans les canaux de Hering puis dans les canaux biliaires. Les canaux biliaires intra-lobulaires sont entourés de plexus veineux permettant la réabsorption de substances. Ils sécrètent des substances telles que des bicarbonates et de la céruloplasmine.

#### Voies biliaires extra-hépatiques

Les canaux biliaires inter-lobulaires, caractérisés par leur épithélium cubique, sont situés au niveau des espaces porte. Ils fusionnent entre eux pour former les conduits hépatiques droit et gauche, puis le conduit cholédoque dans lequel des glandes muqueuses du chorion viennent déverser leurs sécrétions. Finalement, c'est au niveau de l'ampoule hépato-pancréatique (de Vater, figure 10.10) que le passage de la bile dans l'intestin est régulé.

### *Vésicule biliaire*

La vésicule biliaire est une poche située sur la face inférieure du foie sur les voies excrétrices extra-hépatiques. Elle assure le stockage et la concentration de la bile entre les repas, par réabsorption de 90 % d'eau et d'ions. La bile est sécrétée de façon continue par le foie alors qu'elle est déchargée de façon intermittente par le conduit cystique qui rejoint le conduit cholédoque au niveau de l'intestin.

La paroi de la vésicule biliaire est composée de trois couches :

- une muqueuse avec un épithélium simple formé de cellules cylindriques à noyau basal et d'un chorion composé d'un tissu conjonctif vascularisé présentant quelques glandes muqueuses et quelques nodules lymphoïdes;
- un tissu musculaire lisse dont les fibres sont orientées dans tous les plans (il n'y a pas de sous-muqueuse dans la vésicule biliaire),
- une adventice.

C'est la cholécystokinine sécrétée par l'intestin qui stimule la contraction de la vésicule biliaire et l'ouverture du sphincter de l'ampoule hépato-pancréatique.

**Pathologie**

- Lorsque le cholestérol est en trop grande quantité ou que les sels biliaires ne sont pas suffisants, le cholestérol forme des calculs biliaires.
- L'hépatite est une inflammation du foie qui peut être due à une infection virale.
- La cirrhose est une inflammation chronique diffuse du foie.

# Pancréas

Le pancréas est une glande située derrière la grande courbure de l'estomac et entourée par le duodénum. Il est formé de trois parties : la tête, le corps et la queue. Il est entouré par un tissu conjonctif qui envoie des travées, délimitant des lobules au sein du pancréas. C'est une glande amphicrine (figure 10.29), exocrine et endocrine. Les acinus séreux correspondent à la fonction exocrine du pancréas, tandis que les îlots de Langerhans correspondent à la fonction endocrine du pancréas.

## Pancréas exocrine

Le pancréas exocrine occupe la majorité de la glande. C'est une glande séreuse acineuse composée. Les cellules glandulaires séreuses sécrètent le suc pancréatique qui est formé d'eau, d'enzymes (trypsinogène activé au niveau du duodénum, chymotrypsinogène, ribonucléase, désoxyribonucléase, α-amylase, lipases et nucléases), d'électrolytes et de bicarbonates. Ces produits, excrétés sous forme inactive pour protéger le pancréas, sont acheminés par les conduits excréteurs et déversés dans le duodénum par le conduit pancréatique principal (ou canal de Wirsung). Au niveau du duodénum, ces enzymes sont activées (l'entérokinase transforme le trypsinogène en trypsine) et participent à la digestion des aliments. Son pH alcalin participe à la neutralisation du chyme acide présent dans le duodénum et provenant de l'estomac.

La partie sécrétrice du pancréas exocrine est l'acinus, la partie excrétrice du pancréas correspond aux canaux excréteurs.

Les acinus sont de forme sphérique. Ils correspondent à des amas de cellules sécrétrices polarisées reposant sur une membrane basale. Ces cellules sont de forme pyramidale avec un noyau arrondi en position basale. La partie basale des cellules est basophile, cette basophilie est due à la présence d'un réticulum endoplasmique granulaire abondant. L'appareil de Golgi est en position supra-nucléaire et des grains de sécrétion (grains de zymogène acidophiles) sont en position apicale. Au niveau de la lumière de l'acinus se trouvent des cellules centro-acineuses, cubiques, qui sont les premières cellules appartenant aux conduits excréteurs.

Les conduits excréteurs comportent :

- les canaux intralobulaires, ou intercalaires, dont les cellules ont une forme cubique, qui font suite aux cellules centro-acineuses ;

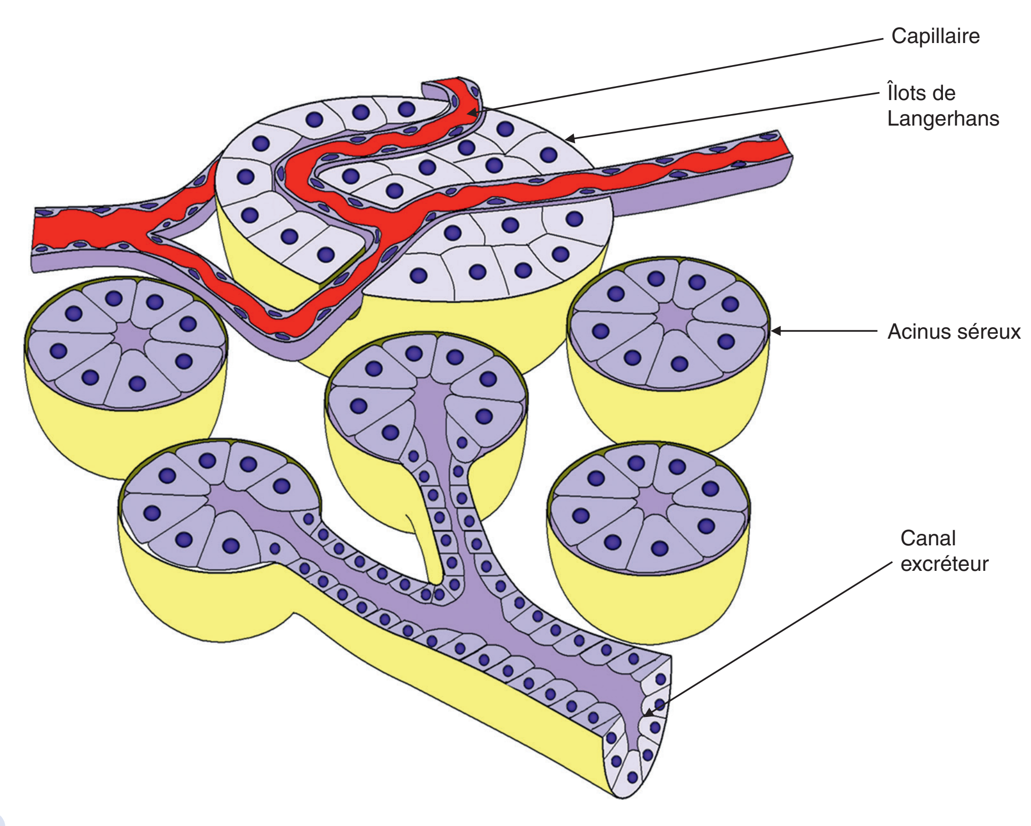



Figure 10.29

**Le pancréas.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

- les canaux interlobulaires, qui sont bordés par des cellules prismatiques ;
- le conduit pancréatique principal (ou canal de Wirsung), qui parcourt la longueur du pancréas ; il est formé d'un épithélium prismatique simple et se jette dans le duodénum au niveau de l'ampoule hépato-pancréatique (ou ampoule de Vater).

La régulation pancréatique se fait par des hormones : la sécrétine (qui agit sur la sécrétion d'eau et de bicarbonates) et la cholécystokinine (qui agit sur la sécrétion d'enzymes), la pancréozymine et par le système nerveux parasympatique (nerf vague).

## Pancréas endocrine

La partie endocrine du pancréas se présente principalement sous forme d'îlots de Langerhans, qui sont des amas de cellules arrondies rassemblées au sein du pancréas exocrine. Les îlots sont richement vascularisés : un sphincter contrôle la distribution du sang à chaque îlot et chaque cellule est en contact avec un capillaire fenestré.

Chaque îlot est formé de plusieurs types de cellules :

- les cellules B, qui sécrètent l'insuline et l'amyline (70 % des cellules) ; ces cellules sont situées au centre des îlots ;
- les cellules A, qui sécrètent le glucagon, facteur hyperglycémique (20 % des cellules) ; elles sont en général à la périphérie des îlots de Langerhans ;
- les cellules D, qui sécrètent la somatostatine (5 à 10 % des cellules) ; elles se répartissent de façon aléatoire ;
- les cellules PP (1 à 2 % des cellules), qui sécrètent le polypeptide pancréatique.

Parmi les autres cellules endocrines du pancréas, citons les cellules D1 qui sécrètent le peptide intestinal vasoactif.



### *L'essentiel à retenir*

- L'appareil digestif se développe à partir de l'intestin primitif.
- L'intestin primitif se forme à partir du lécithocèle lors de la délimitation de l'embryon à la 4e semaine du développement embryonnaire.
- L'intestin primitif est vascularisé par des branches de l'aorte. Trois régions de l'intestin peuvent être distinguées : l'intestin antérieur vascularisé par l'artère cœliaque, l'intestin moyen vascularisé par l'artère mésentérique supérieure, et l'intestin postérieur vascularisé par l'artère mésentérique inférieure.
- L'intestin pharyngien sera à l'origine de la formation de la cavité buccale, du pharynx et des glandes cervicales (thyroïde, amygdales, thymus, parathyroïdes). L'intestin antérieur sera aussi à l'origine de la formation du foie, du pancréas et de la vésicule biliaire.
- L'intestin moyen correspond à la partie moyenne de l'intestin primitif centré par le canal vitellin relié à la vésicule ombilicale. L'intestin moyen sera à l'origine de la formation de la partie terminale du duodénum, du jéjunum, de l'iléon, du cæcum et de la majorité du côlon (côlon ascendant et deux tiers du côlon transverse).
- Une partie des anses intestinales va se développer de façon transitoire en dehors de la cavité abdominale dans la base du cordon ombilical ; ce développement extra-embryonnaire des anses intestinales dans la racine du cordon ombilical correspond à la hernie physiologique.
- L'intestin postérieur est à l'origine de la formation du tiers distal du côlon transverse, du côlon descendant, du rectum et des deux tiers supérieurs du canal anal. L'intestin postérieur est en continuité avec l'allantoïde et l'ensemble forme le cloaque.
- Le cloisonnement du cloaque va séparer les voies urogénitales du rectum et du canal anal.
- L'appareil digestif comprend la cavité buccale, le pharynx et le tube digestif proprement dit.
- Le tube digestif proprement dit commence au niveau de l'œsophage et se termine au niveau de l'anus.
- Chaque segment du tube digestif présente des particularités en relation avec leurs fonctions propres. Cependant, le tube digestif présente des structures communes de base (muqueuse, musculaire muqueuse, sous-muqueuse, musculeuse et séreuse), une musculature précise à l'origine des mouvements de brassage et de propulsion du bol alimentaire, une vascularisation, une innervation entérique et une fonction endocrine diversifiée grâce à un système endocrine diffus.
- L'estomac transforme chimiquement les aliments et les brasse. Il possède au niveau des glandes fundiques des cellules principales qui sécrètent le pepsinogène et des cellules bordantes qui sécrètent HCl. L'épithélium gastrique comprend des cellules à mucus qui protègent sa paroi des sécrétions acides. L'importance de sa musculeuse traduit l'importance du brassage des aliments.

- L'intestin grêle a un rôle d'absorption. Un système d'amplification de surface se situe à différentes échelles : la villosité intestinale, expansion de la muqueuse, et les microvillosités au niveau de l'entérocyte.
- L'intestin grêle comporte trois éléments, tous spécialisés dans l'absorption : le duodénum se caractérise par la présence de villosités et de glandes de Lieberkühn; le jéjunum est un lieu d'absorption majeur; l'iléon se caractérise par le développement des formations lymphoïdes.
- Le gros intestin (appendice, cæcum, côlons ascendant, transverse, descendant et sigmoïde) stocke et brasse les nutriments pour une transformation finale puis il les propulse vers le rectum. Il réabsorbe l'eau et produit une grande quantité de mucus. Il participe à la défense de l'organisme (nombreux îlots lymphoïdes). Les villosités ont disparu et les glandes de Lieberkühn persistent et contiennent de nombreuses cellules caliciformes. La flore intestinale est très abondante à son niveau.
- Le rectum a une structure analogue au côlon et le canal anal a un épithélium qui évolue d'une structure unistratifiée comme celle du tube digestif proprement dit vers une structure stratifiée non kératinisée puis kératinisée. An niveau de l'anus, le sphincter interne est constitué de fibres musculaires lisses, tandis que sphincter externe est fait de cellules musculaires striées squelettiques.
- Le foie est considéré comme une glande digestive par sa sécrétion biliaire. La bile a un rôle essentiel dans l'excrétion des déchets, la régulation du cholestérol et l'absorption des lipides au niveau de l'intestin. Elle est stockée dans la vésicule biliaire située sur les voies extra-hépatiques, puis déchargée au niveau de l'intestin. De plus, situé à l'interface entre le système digestif et le sang, le foie a une fonction métabolique essentielle. Cette fonction se traduit par une circulation sanguine unique (système porte) et une architecture centrée sur la notion de lobule hépatique, où la cellule hépatique a une position privilégiée par rapport aux capillaires sinusoïdes.
- Le pancréas est une glande amphicrine. La fonction exocrine se traduit par la présence d'acinus et de ses conduits excréteurs. Le suc pancréatique est formé d'eau, d'enzymes excrétés sous forme inactive pour protéger le pancréas, d'électrolytes et de bicarbonates. Ces produits sont acheminés par les conduits excréteurs et déversés dans le duodénum où ils sont activés. La partie endocrine du pancréas se présente sous forme d'îlots de Langerhans richement vascularisés. Elle contient les cellules B qui sécrètent l'insuline et l'amyline, les cellules A qui sécrètent le glucagon, les cellules D qui sécrètent la somatostatine, et les cellules PP qui sécrètent le polypeptide pancréatique.

## ENTRAÎNEMENT 10 **QCM**

### QCM 1

L'intestin primitif se forme à partir :

**A** Du cœlome.
**B** De la vésicule ombilicale.
**C** De la cavité amniotique.
**D** Du lécithocèle.
**E** De l'allantoïde.

### QCM 2

L'entoblaste est impliqué dans le développement :

**A** De l'œsophage.
**B** Du duodénum.
**C** Du foie.
**D** Du pancréas.
**E** Du côlon.

### QCM 3

Quelle(s) est (sont) la (les) structure(s) qui dérive(nt) de l'intestin antérieur ?

**A** Œsophage.
**B** Foie.
**C** Estomac.
**D** Pancréas.
**E** Vésicule biliaire.

### QCM 4

La hernie physiologique :

**A** Correspond au développement extra-embryonnaire transitoire de l'intestin moyen.
**B** Débute à la 12e semaine du développement embryonnaire.
**C** Est responsable de la rotation de l'estomac.

**D** Est un processus pathologique.
**E** Est une anomalie du développement de l'intestin antérieur.

## QCM 5

Concernant le développement du foie :
**A** Il se développe à partir de la paroi de l'intestin antérieur.
**B** La lame hépatique apparaît au 26e jour de développement embryonnaire.
**C** Il a une croissance lente pendant le développement embryonnaire.
**D** Il occupe une grande partie de la cavité thoracique.
**E** Le conduit cholédoque se forme à partir de la partie distale du diverticule hépatique.

## QCM 6

Concernant le développement du pancréas :
**A** La formation du pancréas débute au 26e jour du développement embryonnaire.
**B** Le pancréas se développe à partir de la paroi de l'intestin moyen.
**C** Le bourgeon pancréatique ventral est situé à côté de l'ébauche vésiculaire.
**D** Le bourgeon pancréatique dorsal est situé à l'opposé du diverticule hépatique.
**E** Les bourgeons pancréatiques ventral et dorsal fusionnent à la 6e semaine du développement embryonnaire.

## QCM 7

Quelle(s) est (sont) la (les) malformation(s) qui est (sont) due(s) à une anomalie du développement de l'intestin moyen ?
**A** Atrésie de l'œsophage.
**B** Imperforation anale.
**C** Fistule uro-rectale.
**D** Fistule œsophago-trachéale.
**E** Omphalocèle.

## QCM 8

Le duodénum comporte :
**A** Des villosités.
**B** Des entérocytes.
**C** Des cellules glandulaires.
**D** Des cellules ciliées.
**E** Des cellules de Ito.

## QCM 9

Les capillaires sinusoïdes du foie :
**A** Sont formés de cellules endothéliales fenestrées.
**B** Hébergent des cellules de Küpffer.
**C** Sont en relation avec l'espace de Disse.
**D** Reçoivent un sang uniquement artériel.
**E** Présentent de nombreuses villosités.

## QCM 10

La langue :
**A** Contient des papilles filiformes.
**B** Est tapissée par un épithélium cylindrique.
**C** Contient des bourgeons du goût.
**D** Contient des follicules lymphoïdes.
**E** Contient des cellules musculaires striées squelettiques.

Chapitre 11

# Tissu sanguin

PLAN DU CHAPITRE

Au cours du développement humain, les cellules sanguines se forment successivement dans différents sites transitoires : la vésicule ombilicale, le foie et la rate, puis un site définitif : la moelle osseuse. L'hématopoïèse correspond à l'ensemble des processus qui concourent à la fabrication et au remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines (lignées érythrocytaire, plaquettaire, granulocytaire, monocytaire, lymphocytaire). L'hématopoïèse s'effectue dans un tissu conjonctif spécialisé : le tissu hématopoïétique, dont la structure est favorable à la prolifération, à la migration cellulaire et à la diffusion de facteurs de régulation.

# Sites de l'hématopoïèse au cours du développement

## Vésicule ombilicale

Les premières cellules sanguines apparaissent dans l'épaisseur de la splanchnopleure recouvrant le feuillet entoblastique de la vésicule ombilicale (ou sac vitellin) (figure 11.1).

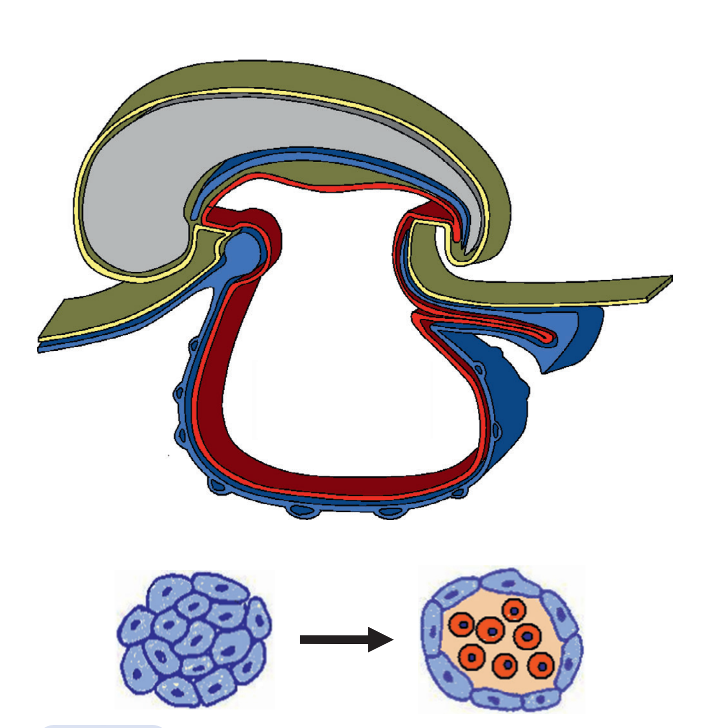


Figure 11.1

**Localisation et formation des amas hémagioblastiques.**
Coupe longitudinale d'embryon à J17. Les îlots de Wolff et Pander apparaissent dans la splanchnopleure.
*(Source : Damien Schoëvaërt.)*

- **J16** : Des cellules mésenchymateuses se différencient en hémangioblastes.
- **J17** : Les hémangioblastes s'agrègent pour former des amas hémangioblastiques (les îlots sanguins de Wolff et Pander). Puis, les hémangioblastes de la paroi des amas se différencient en précurseurs des cellules endothéliales (APC) et les hémangioblastes, situés au centre des amas, donnent des cellules souches hématopoïétiques multipotentes (CSH) dont une partie se différencie en érythroblastes embryonnaires (cellules nucléées contenant de l'hémoglobine embryonnaire).

## Foie et rate

Les îlots sanguins s'étendent et confluent pour former un réseau vasculaire extra-embryonnaire qui se connecte au réseau vasculaire intra-embryonnaire.

- **J21** : Une première vague de CSH colonise l'ébauche hépatique.
- **J27** : Certaines CSH atteignent la crosse aortique.
- **J30** : Une deuxième vague de CSH colonise l'ébauche hépatique et la rate.
- **J35 :** Les hématies primitives perdent leur noyau et synthétisent de l'hémoglobine fœtale.
- **J60** : La vésicule ombilicale se résorbe et la production du sang est transférée dans le foie et la rate. Jusqu'au 6e mois la rate peut reprendre son activité hématopoïétique lors de certaines pathologies.

## Moelle osseuse

À partir du 4e mois, les CSH colonisent la moelle osseuse de l'ébauche osseuse. Après la naissance, l'hématopoïèse est localisée exclusivement dans la moelle osseuse. Jusqu'à l'âge de 4–5 ans tous les os ont une activité hématopoïétique. Puis cette activité se limite progressivement aux os plats et courts (sternum, côtes, vertèbres, os iliaques). Les cellules du sang circulant, ayant pour la plupart une durée de vie courte, doivent être renouvelées rapidement et de façon continue.

# Hématopoïèse

## Compartiments fonctionnels

L'hématopoïèse correspond à l'ensemble des processus qui concourent à la fabrication et au remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines. L'hématopoïèse se réalise dans quatre compartiments fonctionnels.

### Compartiment des cellules souches

Toutes les lignées des cellules sanguines proviennent de cellules souches hématopoïétiques (CSH) multipotentes qui ont la capacité de se différencier et de s'autorenouveler. Les CSH prolifèrent au contact des travées osseuses, qui constituent une véritable niche hématopoïétique. Il existe un équilibre entre la production de cellules souches par autorenouvellement et leur perte par différenciation.

### Compartiment des progéniteurs

Les cellules souches multipotentes perdent progressivement leur capacité d'autorenouvellement et se différencient en progéniteurs.

### Compartiment des précurseurs

Les progéniteurs se différencient en cellules précurseurs qui s'engagent dans la différenciation d'une lignée cellulaire, identifiée par le préfixe CFU (*Colony Forming Unit*) suivi de la ou des lettre(s) caractérisant la lignée :

- CFU-E à l'origine de la lignée érythrocytaire ;
- CFU-MK à l'origine de la lignée plaquettaire ;
- CFU-G à l'origine de la lignée granulocytaire ;
- CFU-M à l'origine de la lignée monocytaire ;
- CFU-L à l'origine de la lignée lymphocytaire.

Les précurseurs subissent une phase de division (trois à cinq mitoses) et une phase de maturation caractérisée par des modifications morphologiques caractéristiques.

### Compartiment de maturation

Ce dernier compartiment regroupe l'ensemble des cellules sanguines en cours de maturation et comporte les deux lignées issues de la différenciation des progéniteurs : la lignée myéloïde et la lignée lymphoïde.

## Lignée myéloïde

La myélopoïèse, qui commence à la 12$^{e}$ semaine, est à l'origine des lignées érythrocytaire, plaquettaire, granulocytaire et monocytaire (figure 11.2).

### Lignée érythrocytaire

L'érythropoïèse aboutit à la formation des globules rouges à partir de CFU-E provenant de cellules souches myéloïdes ; elle comporte une phase de multiplication cellulaire suivie d'une phase de maturation qui est caractérisée par :

- une acidophilie croissante avec une diminution de la quantité d'ARN et un accroissement de la quantité d'hémoglobine ;
- une réduction du volume cellulaire ;
- une réduction nucléaire suivie d'une perte du noyau (le noyau expulsé est phagocyté par les macrophages).

Le réticulocyte, qui est le stade final de l'érythropoïèse, émet des pseudopodes, franchit les capillaires sinusoïdes et passe dans le sang où il perd ses derniers organites par autophagie et se transforme en érythrocyte.

Un adulte normal fabrique 2 millions de globules rouges par seconde soit environ $200 \cdot 10^9$ par jour. L'érythropoïèse est régulée par un facteur de croissance, l'érythropoïétine, produite au niveau des reins.

### Lignée plaquettaire

La thrombopoïèse aboutit à la formation des thrombocytes.

Dans cette lignée (issue de CFU-MK), le passage d'un stade cellulaire au suivant ne se fait pas par le processus habituel de mitose mais par un phénomène d'endomitose (sans cytodiérèse), ce qui conduit à la formation de cellules polyploïdes (mégacaryocytes). Les plaquettes résultent de la fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes. La thrombopoïèse est caractérisée par :

- une duplication de l'ADN, par endomitose, jusqu'à 16N ;
- une extension du cytoplasme ;
- une apparition de granulations cytoplasmiques correspondant au chromomère des plaquettes ;
- le développement d'un réticulum endoplasmique qui forme les lignes de démarcation entre les futures plaquettes ;
- une formation de pseudopodes qui, en se rompant dans le courant sanguin, provoquent la libération des plaquettes.

La thrombopoïèse, qui produit environ $200 \cdot 10^9$ plaquettes par jour, est régulée par la thrombopoïétine, qui est synthétisée essentiellement par le foie et en moindre quantité par les reins et les poumons.

### Lignée granulocytaire

La granulopoïèse aboutit à la formation des polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles (figure 11.2). Elle comporte une phase de multiplication cellulaire des précurseurs CFU-G, CFU-Eo, CFU-B, suivie d'une phase de maturation caractérisée par :

- l'apparition de granulations spécifiques (neutrophiles, éosinophiles, basophiles) ;
- la réduction du volume cellulaire ;
- la segmentation du noyau en croissant, puis en lobes.

La granulopoïèse, qui produit $10^{11}$ polynucléaires par jour, est régulée par le G-CSF (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*). Une infection bactérienne provoque généralement la libération dans le sang d'un grand nombre de polynucléaires immatures qui transitent dans le compartiment sanguin et qui passeront dans le compartiment conjonctif autour du foyer infectieux.

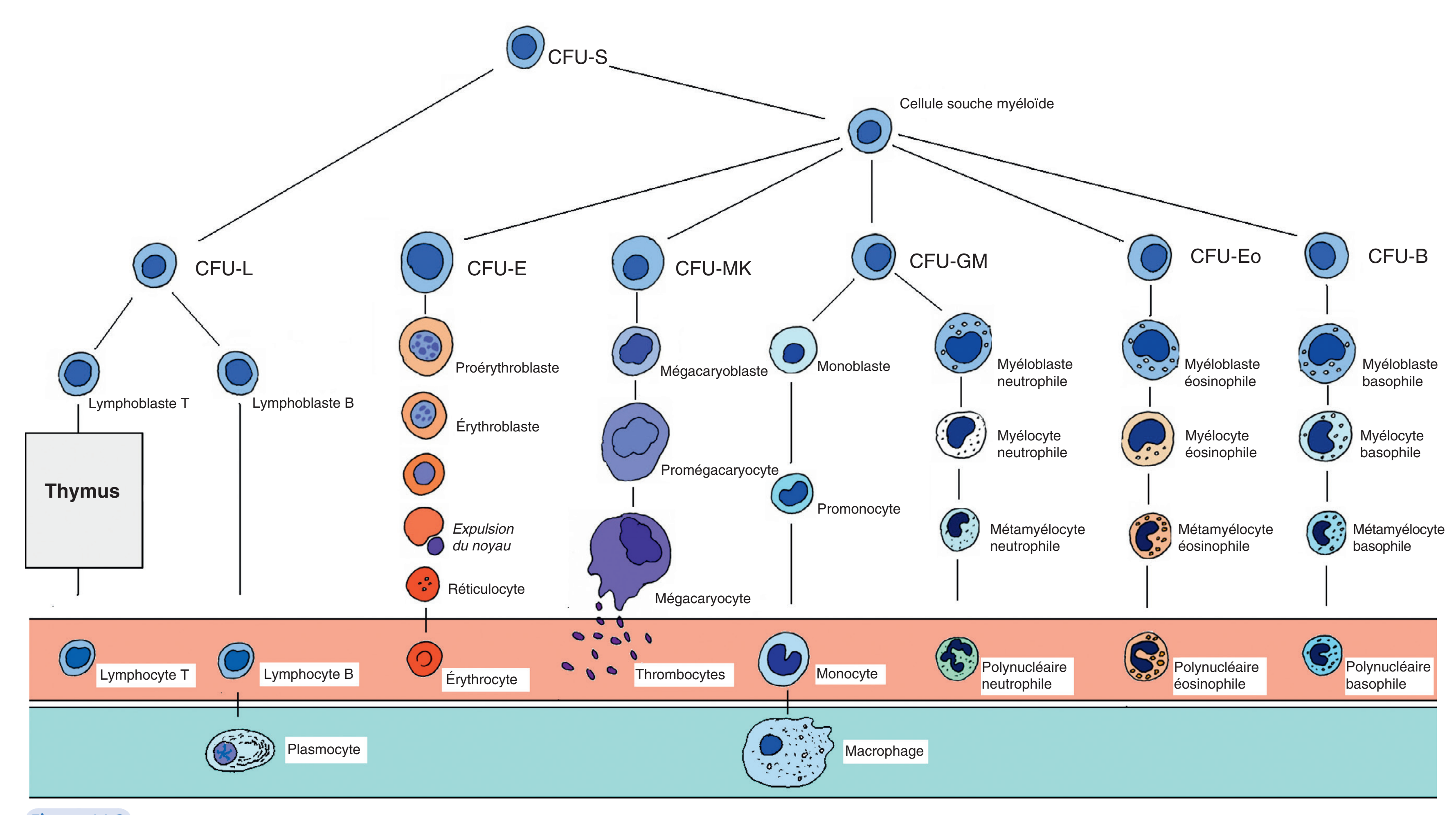



**Figure 11.2**

**L'hématopoïèse.**

*(Source : Damien Schoëvaërt.)*

### Lignée monocytaire

Les CFU-M, sous l'action du facteur de croissance M-CSF (*Macrophage Colony-Stimulating Factor*), se différencient en monocytes en deux à trois jours (figure 11.2). Les monocytes résident un jour dans la moelle puis ils passent dans le compartiment sanguin où ils transitent pendant un à trois jours avant de gagner d'autres tissus où ils peuvent se différencier avant d'assurer leur fonction.

## Lignée lymphocytaire

La lymphopoïèse, qui débute à la 11e semaine, aboutit à la formation de précurseurs des lymphocytes immunocompétents (figure 11.2). Les CFU-L se différencient en deux lignées T et B.

Les cellules issues de la lignée T migrent dans le thymus à la 11e semaine. Ils prolifèrent dans la zone corticale où ils se différencient en prothymocytes, en thymocytes puis en lymphocytes T. Au cours de cette maturation, les lymphocytes, hébergés par des cellules nourricières, acquièrent leur tolérance immune par contact avec les antigènes du « soi ». De plus, par recombinaison génétique aléatoire, chacun d'entre eux présente à leur surface des récepteurs spécifiques susceptibles de se coupler avec des antigènes du « non-soi ». La barrière hémato-thymique réalise un sanctuaire immunologique dans lequel les lymphocytes T n'ont pas de contact avec un antigène du « non-soi ». Ils sont immunocompétents mais naïfs.

Les lymphocytes B achèvent leur maturation dans la moelle osseuse où ils acquièrent leur tolérance immune par contact avec les antigènes du « soi ». La niche hématopoïétique réalise un sanctuaire immunologique dans lequel les lymphocytes B deviennent immunocompétents mais naïfs.

# Tissu hématopoïétique

L'hématopoïèse s'effectue dans un tissu conjonctif spécialisé : le tissu hématopoïétique, dont la structure est favorable à la prolifération, à la migration cellulaire et à la diffusion de facteurs de régulation.

## Structure histologique

Le tissu hématopoïétique (figure 11.3) est un tissu conjonctif spécialisé dont l'architecture de soutien comporte les éléments suivants :

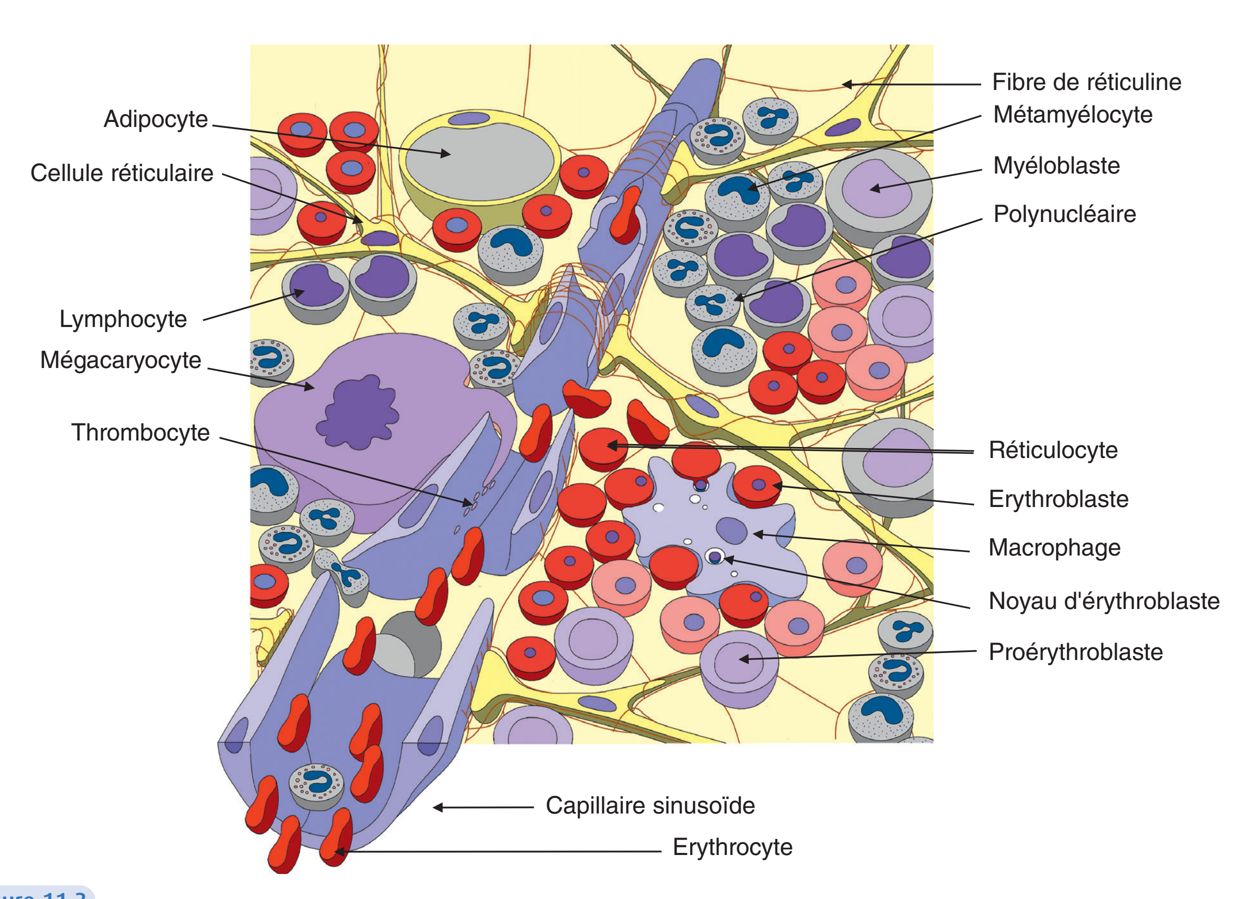



Figure 11.3

**Le tissu hématopoïétique.**
*(Source : Damien Schoëvaërt.)*

• des fibres de réticuline qui réalisent une armature dense autour des capillaires sinusoïdes, et un maillage tridimensionnel lâche entre les cellules ;
• des cellules réticulaires étoilées et reliées entre elles par des nexus (jonctions communicantes). Les cellules réticulaires comportent des filaments contractiles et sont en rapport avec des fibres nerveuses amyéliniques. Elles contrôlent la migration des cellules hématopoïétiques. Elles élaborent les fibres de réticuline, les protéines de la matrice extracellulaire et des facteurs de croissance nécessaires à la maturation des cellules de la lignée hématopoïétique ;
• des adipocytes, qui constituent des réserves énergétiques ;
• une substance fondamentale très hydratée dont les molécules d'adhérence jouent un rôle important dans la régulation de l'hématopoïèse.

Tous ces éléments réalisent une structure de soutien qui accueille des cellules mobiles : les macrophages et les cellules des quatre compartiments fonctionnels (cellules souches, progéniteurs, précurseurs et cellules en maturation).

Le tissu hématopoïétique est traversé par un réseau vasculaire dont les artérioles, provenant des artères nourricières des os, se résolvent en un réseau de capillaires sinusoïdes. La lumière dilatée et les cellules endothéliales disjointes des capillaires sinusoïdes permettent le passage des éléments figurés matures dans le compartiment sanguin.

## Involution

À la naissance, les cavités osseuses de tous les os sont constituées de moelle rouge. Puis, vers l'âge de quatre ans, une involution s'amorce : la moelle rouge est remplacée par de la moelle jaune constituée d'adipocytes. Chez l'adulte, le tissu hématopoïétique est limité aux os plats et à l'épiphyse des os longs. La moelle osseuse rouge et jaune est l'organe le plus volumineux de l'organisme.

# Histologie du tissu sanguin

## Fonctions

Le sang est un tissu qui assure de multiples fonctions :
• il assure la constance du milieu intérieur (température, hydratation, pH) ;
• il apporte l'$O_2$ et les éléments nutritifs à tous les tissus ;
• il évacue les déchets tels que le $CO_2$ et les déchets azotés vers des sites d'évacuation (intestin, rein, poumons) ;
• il véhicule et diffuse les hormones depuis leur lieu de synthèse jusqu'aux cellules cibles ;
• il transporte les éléments de défense du système immunitaire (anticorps, cellules de défense).

## Composition du tissu sanguin

Le sang est un tissu conjonctif spécialisé composé :
• de cellules circulantes, les éléments figurés du sang, qui sont :
  – les globules rouges (ou érythrocytes, ou hématies) ;
  – les plaquettes (ou thrombocytes) ;
  – les globules blancs (ou leucocytes), comportant les mononucléaires et les polynucléaires :
    – les mononucléaires comportent les monocytes et les lymphocytes ;
    – les polynucléaires (ou granulocytes) comportent les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles ;
• d'une matrice extracellulaire liquide (ou plasma) ; le plasma est une solution aqueuse complexe contenant :
  – de l'eau (à 90 %) ;
  – des protéines (albumine, globuline) ;
  – des fibres solubles (fibrinogène) ;
  – des lipides ;
  – des glucides ;
  – des sels minéraux ;
  – d'autres éléments (nutriments cellulaires, électrolytes, hormones, déchets, gaz dissous).

Hors des vaisseaux sanguins, le sang coagule : le fibrinogène dissous dans le plasma se polymérise pour former de la fibrine insoluble qui précipite.

Après coagulation, le sang comporte deux parties :
• une fraction solide, le caillot sanguin, qui est constitué des cellules sanguines et de la fibrine ;
• une fraction liquide, le sérum, qui contient tous les éléments du plasma sauf les fibrines et les protéines impliquées dans la coagulation.

## Les cellules du sang

Les éléments cellulaires (les érythrocytes, les plaquettes, les leucocytes et les lymphocytes) circulant dans le plasma ont chacun des fonctions spécifiques.

### Érythrocytes

Les érythrocytes représentent la population cellulaire la plus nombreuse sans le sang. Leur fonction est d'assurer les transports gazeux d'$O_2$ et de $CO_2$ par le biais d'une

protéine porteuse : l'hémoglobine. L'hémoglobine se combine à l'oxygène au niveau des poumons pour former de l'oxyhémoglobine. Cette combinaison permet le transport de l'$O_2$ jusqu'au niveau des tissus, où l'oxyhémoglobine est transformée en carboxyhémoglobine. Les érythrocytes assurent aussi un rôle tampon en absorbant les ions $H^+$ provenant du métabolisme cellulaire.

L'érythrocyte est dépourvu de noyau (cellule anucléée). Arrondi et aplati, en forme de disque biconcave (figure 11.4A), il mesure 7,5 µm de diamètre et 1 µm d'épaisseur en son centre. Avec sa forme biconcave, l'érythrocyte présente une surface de 140 $\mu m^2$, ce qui réalise une surface d'échange pour toutes les hématies de l'adulte, de 3 500 $m^2$. L'érythrocyte est souple et déformable, il peut se glisser dans les plus petits capillaires de 3 µm de diamètre. Sa forme biconcave est maintenue par un réseau de filaments d'actine qui se fixe à la membrane plasmique par des protéines d'ancrage (spectrine, ankrine). La membrane plasmique comporte un glycocalyx dont la composition en sucre détermine les antigènes spécifiques des groupes sanguins (ABO). Le cytoplasme est dépourvu d'organite. Il contient de l'eau et une grande quantité d'hémoglobine. Durant leur déplacement, les érythrocytes ont tendance à s'accoler par leur face, formant ainsi des piles, ce qui accélère leur transit dans les vaisseaux.

Dépourvu d'organites, l'érythrocyte tire son énergie de la glycolyse anaérobie ; sa durée de vie est de 120 jours. Les érythrocytes âgés perdent leur souplesse et se trouvent bloqués dans la microcirculation splénique (dans la rate) où ils sont détruits par les macrophages

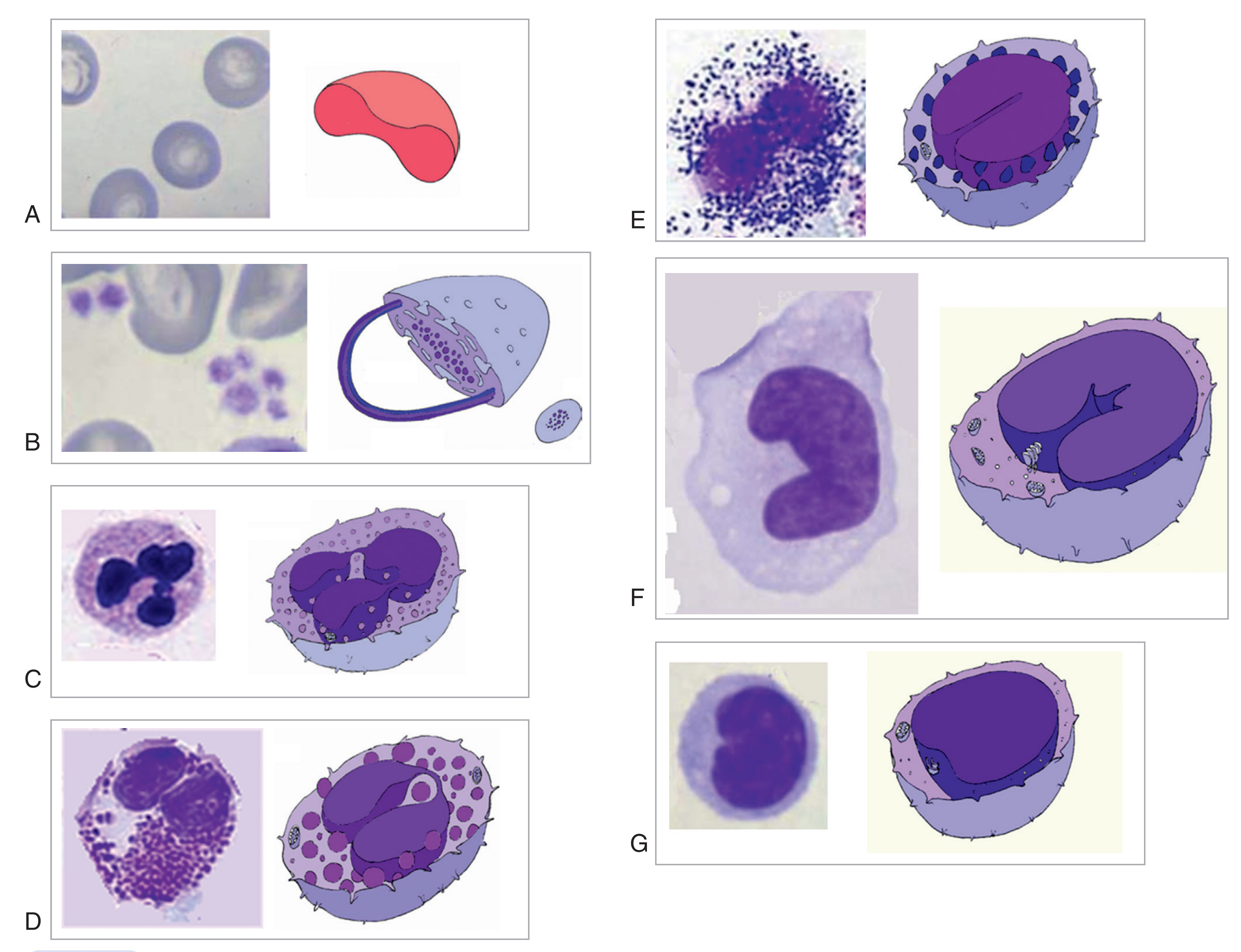



**Figure 11.4**

**Les cellules sanguines.**
**A.** Érythroblaste. **B.** Thrombocytes. **C.** Polynucléaire neutrophile. **D.** Polynucléaire éosinophile. **E.** Polynucléaire basophile. **F.** Lymphocyte. **G.** Monocyte.
*(Source : Damien Schoëvaërt.)*

(hémolyse). Ils peuvent être aussi détruits dans le foie et dans la moelle osseuse. Les érythrocytes détruits sont remplacés par de jeunes érythrocytes (réticulocytes). Les réticulocytes libérés de la moelle osseuse contiennent encore quelques organites (polyribosomes). Les réticulocytes représentent environ 0,5 à 2 % du nombre des hématies circulantes.

## Thrombocytes

Les thrombocytes (ou plaquettes) interviennent dans l'arrêt du saignement dans les processus d'hémostase et de coagulation. Ils peuvent former, par agrégation, un caillot sanguin (thrombus). Ils ont, de ce fait, une fonction de protection des endothéliums vasculaires.

Les thrombocytes sont de petits éléments (diamètre de 1,5 à 2 μm) de forme lenticulaire (figure 11.4B). Dépourvus de noyau (anucléés), ils comportent deux régions : une région périphérique claire, le hyalomère, et une région centrale plus dense avec granulation, le chromomère :

- le hyalomère contient :
  - un faisceau de microtubules disposés en anneau qui maintient la forme discoïde du thrombocyte ;
  - un réseau de filaments d'actine fixés à la membrane plasmique par des protéines d'ancrage (filamine) ;
  - de la myosine qui est impliquée dans la rétraction du caillot et dans l'extrusion du contenu des granulations ;
- le chromomère contient :
  - quelques mitochondries ;
  - des amas de glycogène ;
  - quatre types de granulations entourées d'une membrane :
    - les granulations α contenant des protéines plaquettaires spécifiques ;
    - les granulations δ contenant de la sérotonine d'origine plasmatique ;
    - les lysosomes contenant des enzymes lysosomales ;
    - les peroxysomes.

Les thrombocytes sont parcourus par un réseau de canaux ouverts qui permettent la captation de substances plasmiques (sérotonine) et l'excrétion des produits des granulations. La membrane plasmique est recouverte d'un glycocalyx contenant des molécules d'adhérence cellulaire, jouant un rôle dans l'adhésivité et l'agrégation des thrombocytes.

Les thrombocytes ont une durée de vie 8 à 12 jours. Ils sont détruits dans la rate et le foie. La rate séquestre 30 % de la population thrombocytaire, qu'elle libère selon les besoins.

## Leucocytes

Les leucocytes (ou globules blancs) jouent un rôle essentiel dans les défenses de l'organisme. Contrairement aux éléments anucléés du sang (érythrocytes et thrombocytes) qui restent dans le compartiment sanguin, les leucocytes ne sont qu'en transit dans le sang. Ils passent par diapédèse du compartiment sanguin au tissu conjonctif dans lequel ils exercent des fonctions spécifiques. Selon l'aspect du noyau, on distingue deux groupes de globules blancs : les polynucléaires et les mononucléaires.

### *Polynucléaires*

Les polynucléaires (granulocytes) possèdent un noyau à plusieurs lobes. En microscopie optique, compte tenu de la faible résolution, le noyau paraît fragmenté, ce qui fait croire à tort que la cellule est multinucléé d'où leur nom de « polynucléaires ». Les polynucléaires contiennent des granulations spécifiques, d'où leur autre nom de « granulocytes ».

Selon l'aspect de la granulation, on distingue trois types de polynucléaires : les polynucléaires neutrophiles, les polynucléaires éosinophiles, les polynucléaires basophiles.

#### Polynucléaires neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles interviennent dans les processus de défense de l'organisme, en particulier contre les agents bactériens. Inactifs dans le sang circulant, ils traversent les parois vasculaires par diapédèse et sont attirés vers les foyers infectieux conjonctifs par des substances chimiotactiques. Ils se déplacent par des mouvements amiboïdes, émettent des pseudopodes et ingèrent dans leurs phagosomes les agents infectieux (bactéries).

Le polynucléaire neutrophile est sphérique avec un diamètre de 10 à 12 μm (figure 11.4C). Le noyau, peu actif, est dense et présente de deux à cinq lobes (le plus souvent trois) bien individualisés, réunis par de fines bandes de chromatine. Le cytoplasme contient du glycogène (métabolisme anaérobie) et deux types de granulation :

- les grains les plus nombreux ont un diamètre de 0,2 à 0,4 μm ; ils contiennent des substances capables de détruire la paroi bactérienne et des substances inhibant la multiplication bactérienne, telles que la lactoferrine ;
- les autres grains correspondent à des phagosomes qui contiennent des hydrolases.

Les polynucléaires neutrophiles ne séjournent que peu de temps dans le sang (6 à 7 heures). Dans le tissu conjonctif, la destruction des bactéries, par phagocytose, entraîne leur mort. Incapables de se diviser, ils meurent par apoptose au bout de 1 à 4 jours.

### Polynucléaires éosinophiles

Les polynucléaires éosinophiles s'attaquent aux parasites de grande taille (vers, protozoaires). Doués de mobilité, ils passent dans le conjonctif, s'orientent par chimiotactisme et se disposent autour des parasites pour les détruire. Ils ont un rôle de modulateur de la réaction d'hypersensibilité et interviennent dans la destruction de cellules cancéreuses.

Le polynucléaire éosinophile est sphérique (figure 11.4D), d'un diamètre de 12 à 15 μm avec un noyau bilobé. Son cytoplasme contient de nombreuses granulations de deux types :

- les grosses granulations ovoïdes d'un diamètre de 0,6 à 0,8 μm, entourées d'une membrane; ces granulations contiennent un cristalloïde, constitué de protéine basique, et une matrice contenant des enzymes lysosomiales (peroxydase…);
- les petites granulations contiennent de la phosphatase acide.

Les polynucléaires éosinophiles transitent pendant 4 à 5 heures dans le sang circulant. Leur durée de vie dans le tissu conjonctif est de 8 à 12 jours.

### Polynucléaires basophiles

Les polynucléaires basophiles sont les moins abondants des polynucléaires du sang. Une exposition aux allergènes déclenche leur dégranulation, ce qui provoque une réaction d'hypersensibilité immédiate (anaphylactique).

Le polynucléaire basophile a un diamètre de 8 μm environ, avec un noyau volumineux encoché (figure 11.4E). Sa membrane cytoplasmique présente de nombreux récepteurs membranaires aux IgE. Son cytoplasme contient des grains basophiles de grande taille (1 μm de diamètre) dont certains peuvent recouvrir le noyau (métachromatique). Ces grains contiennent :

- de l'histamine, qui provoque la dilatation des capillaires sanguins et qui augmente leur perméabilité;
- de l'héparine, qui est un anticoagulant;
- de la sérotonine, qui provoque la contraction des muscles lisses.

Les polynucléaires basophiles quittent la circulation et gagnent le tissu conjonctif où ils ont une fonction voisine des mastocytes (qui résident dans le conjonctif). La fixation des IgE sur leurs récepteurs entraîne la libération du contenu des granulations. Les antigènes parasitaires provoquent la synthèse d'anticorps IgE par les lymphocytes B. Les IgE sont captées par les récepteurs membranaires des mastocytes, déclenchant la libération des substances actives (exocytose). La réaction d'hypersensibilité immédiate intervient en quelques minutes chez les individus sensibilisés à l'antigène. Elle est souvent excessive (allergie).

Les polynucléaires basophiles tout comme les mastocytes ont une durée de vie longue puisqu'ils peuvent proliférer dans les tissus.

## *Mononucléaires*

Les mononucléaires présentent un noyau non polylobé et sont dépourvus de granulations spécifiques. On distingue deux catégories de mononucléaires : les monocytes et les lymphocytes.

### Monocytes

Les monocytes quittent le compartiment sanguin et passent dans le tissu conjonctif où ils se transforment en macrophages pour assurer des fonctions variées :

- la défense contre les parasites intracellulaires (virus, certaines bactéries, parasites et champignons);
- l'ingestion de particules inertes amiante, charbon, silice… ;
- la phagocytose d'éléments endogènes, tels que les érythrocytes âgés, les plaquettes;
- la présentation des antigènes aux cellules immunitaire;
- la synthèse d'enzymes, de facteur de croissances…

Le monocyte (figure 11.4F), avec son diamètre de 15 à 18 μm, est la plus grande cellule du sang. Sa taille diminue avec la maturation. Il présente un noyau excentré et encoché (en « fer à cheval ») avec une chromatine filamenteuse. Le cytoplasme ne contient que peu d'organites, il présente une fine granulation azurophile, limitée par une membrane, qui correspond à des lysosomes primaires. Les monocytes présentent de nombreux petits pseudopodes et des vésicules de pinocytose.

Les monocytes transitent dans le sang pendant 24 à 48 heures, puis ils franchissent les parois vasculaires et se transforment en histiocytes. Leur noyau devient ovalaire en position excentrée avec une chromatine en réseau réticulé; le cytoplasme augmente de taille; l'histiocyte se transforme en macrophage. Le cytoplasme contient des vacuoles de phagocytose.

Selon leur localisation tissulaire, les histiocytes ont des dominations différentes :

- cellules de Kupffer dans le foie;
- cellules mésangiales dans les glomérules rénaux;
- macrophages alvéolaires dans les poumons;
- macrophages sinusaux dans la rate;
- macrophages pleuraux dans la plèvre;
- microgliocytes dans le cerveau;
- ostéoclastes dans le tissu osseux.

À la différence des polynucléaires neutrophiles, les monocytes ne meurent pas après phagocytose. Leur durée de vie est de quelques mois.

## Lymphocytes

La plus grande partie de la population lymphocytaire réside dans le tissu lymphoïde (thymus, ganglions lymphoïdes, nodules lymphoïdes, rate…). Les lymphocytes circulant dans le sang sont capables de se fixer au niveau des tissus où ils jouent un rôle important dans les réactions d'immunité.

Selon leur mode d'action immunitaire, on distingue deux types de lymphocytes : les lymphocytes B assurent une immunité humorale; les lymphocytes T assurent une immunité cellulaire.

Il n'y a pas de différence histologique entre les lymphocytes T et les lymphocytes B. Mais on classe les lymphocytes selon leur taille qui diminue au cours de la maturation :

- les grands lymphocytes ont un diamètre de 9 à 15 μm. Leur noyau, faiblement condensé, présente un nucléole bien visible. Leur cytoplasme est légèrement basophile et contient quelques corps réfringents;
- les petits lymphocytes ont un diamètre de 8 à 10 μm. Leur noyau réniforme présente une chromatine dense. Leur cytoplasme se réduira à une fine collerette cytoplasmique basophile avec quelques granulations azurophiles (figure 11.4G).

Les lymphocytes B se transforment en plasmocytes qui synthétisent et libèrent des anticorps spécifiques dans le liquide tissulaire. Les lymphocytes B ont une durée de vie courte de quelques jours.

Les lymphocytes T effectuent leur maturation dans le thymus. Ils assurent une immunité à médiation cellulaire. Ils s'attaquent aux cellules cibles et les tuent en lésant leur membrane (cellules tueuses). Les lymphocytes T ont une durée de vie longue de plusieurs dizaines d'années (mémoire immunitaire).

La plupart des réactions immunitaires nécessitent une coopération entre les lymphocytes B et T.

### Analyse cytologique

***Frottis sanguin***

Le frottis sanguin permet de dénombrer différents éléments figurés du sang. Une goutte de sang est étalée sur une lame et colorée au May-Grünewald-Giemsa puis observée au microscope.

*Numération chez l'adulte normal*

- 5 000 000 ± 500 000 hématies par microlitre, chez l'homme.
- 4 000 000 ± 500 000 hématies par microlitre, chez La femme.
- 7 000 ± 3 000 leucocytes par microlitre.
- 150 000 à 450 000 thrombocytes par microlitre.

*Formule leucocytaire chez l'adulte normal*

- Polynucléaires neutrophiles : 50 % à 70 %.
- Polynucléaires éosinophiles : 1 % à 3 %.
- Polynucléaire basophiles : 0,5 % à 1 %.
- Lymphocytes : 20 % à 30 %.
- Monocytes : 2 % à 10 %.

***Myélogramme***

L'hématopoïèse peut être étudiée histologiquement par le myélogramme. Cette analyse permet d'apprécier la répartition des différentes lignées hématopoïétiques et la maturation cellulaire au sein de chaque lignée dans la moelle. La biopsie ostéomédullaire de la moelle est réalisée par ponction à l'aiguille du sternum chez l'adulte et de l'épine iliaque chez l'enfant. Les frottis sur lames sont colorés au May-Grünewald-Giemsa.

*Répartition des éléments nucléés chez l'adulte normal*

- Lignée érythroblastique : 15 % à 30 %.
- Lignée granuleuse : 60 % à 70 %.
- Lignée lymphocytaire : 5 % à 15 %.
- Lignée monocytaire : 0 % à 2 %.
- Plasmocytes : 0 % à 3 %.



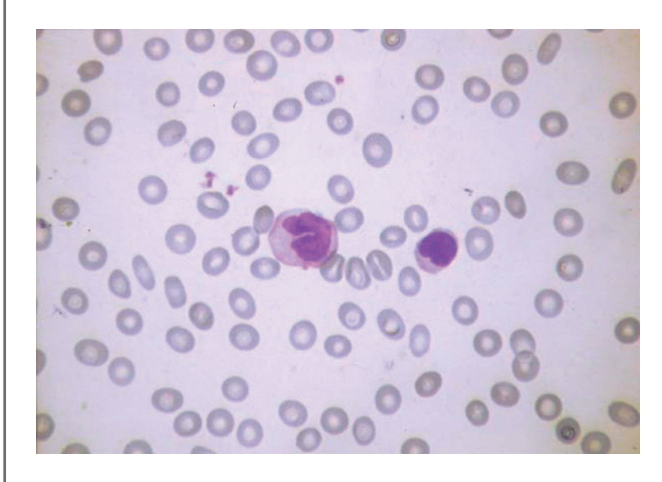
### *L'essentiel à retenir*

- Le sang assure le transport de l'oxygène et du gaz carbonique, des éléments nutritifs, des hormones, des éléments de défense du système immunitaire. C'est un tissu conjonctif spécialisé dont la substance fondamentale liquide (le plasma) contient des éléments cellulaires (les érythrocytes, les plaquettes, les leucocytes et les lymphocytes) et des fibres solubles.
- Au cours du développement, la formation de ses éléments (hématopoïèse) a lieu dans différents sites de production qui sont successivement : la vésicule ombilicale (ou sac vitellin), le foie et la rate, la moelle osseuse.
- Toutes les lignées des cellules sanguines proviennent de cellules souches hématopoïétiques multipotentes (CSH ou CFU-s) qui ont la capacité de se différencier et de s'autorenouveler.
- Le frottis sanguin permet de dénombrer différents éléments figurés du sang.
- Le myélogramme permet d'apprécier la répartition des différentes lignées hématopoïétiques et la maturation cellulaire au sein de chaque lignée.

## ENTRAÎNEMENT 11 **QCM**

### QCM 1

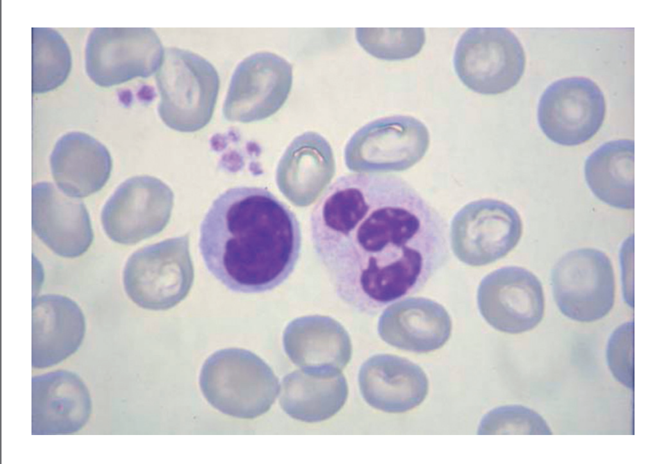
Sur la photographie ci-dessous, qu'observe-t-on ?



**A** Un (ou des érythrocytes).
**B** Un polynucléaire neutrophile.
**C** Un lymphocyte.
**D** Un monocyte.
**E** Une (ou des) plaquettes.

### QCM 2

Sur la photographie ci-dessous, qu'observe-t-on ?



**A** Un polynucléaire basophile.
**B** Un polynucléaire éosinophile.
**C** Un polynucléaire neutrophile.
**D** Un macrophage.
**E** Un lymphocyte.

### QCM 3

La thrombopoïèse se caractérise par :
**A** Une duplication de l'ADN par endomitose.
**B** Une réduction du cytoplasme.
**C** Une apparition de granulation cytoplasmique.
**D** Un développement d'un réticulum endoplasmique.
**E** Une formation de pseudopodes.

### QCM 4

Les hématies :
**A** Sont anucléées.
**B** Sont dépourvues d'organites.
**C** Sont dépourvues de cytosquelette.
**D** Sont détruites dans la rate.
**E** Ont une durée de vie de 1 mois.

### QCM 5

Chez l'adulte, les polynucléaires neutrophiles :
**A** Sont les moins nombreux des globules blancs.
**B** Comportent un noyau polylobé.
**C** Sont dépourvus de granulation.
**D** Assurent une fonction antibactérienne.
**E** S'orientent par chimiotactisme.

### QCM 6

Les polynucléaires basophiles :
**A** Sont les plus nombreux des polynucléaires.
**B** Comportent plusieurs noyaux.
**C** Contiennent des granulations d'histamine et d'héparine.
**D** Assurent une fonction antiparasitaire.
**E** Se transforment en mastocytes dans le conjonctif.

### QCM 7

Les lymphocytes B :
**A** Se forment dans le thymus.
**B** Effectuent leur maturation dans le thymus.
**C** Comportent un noyau polylobé.
**D** Se transforment en mastocytes.
**E** Assurent une défense immunitaire humorale.

### QCM 8

Les monocytes :
**A** Sont les plus petites cellules du sang.
**B** Comportent des lysosomes primaires.
**C** Se transforment en macrophage dans le conjonctif.
**D** Se transforment en plasmocytes dans le conjonctif.
**E** Présentent les antigènes aux cellules immunitaires.

**QCM 9**

Les plaquettes (thrombocytes) :

**A** Se forment à partir de mégacaryocytes.
**B** Sont anucléées.
**C** Comportent des protéines contractiles.
**D** Transportent l'oxygène.
**E** Sont détruites dans la rate et le foie.

**QCM 10**

Les réticulocytes :

**A** Sont anucléés.
**B** Comportent des granulations.
**C** Synthétisent des fibres de réticuline.
**D** Contrôlent la migration des cellules hématopoïétiques.
**E** Se transforment en hématies.

Chapitre 12

# Système immunitaire et organes lymphoïdes

PLAN DU CHAPITRE



*Embryologie et histologie humaines*

L'organisme est soumis à une menace constante d'invasions par des agents pathogènes provenant du milieu extérieur. Il développe en conséquence différents systèmes de protection, dont le système immunitaire qui détruit ou inactive spécifiquement les éléments exogènes reconnus comme des corps étrangers. Le système immunitaire garde la mémoire des premières réponses immunitaires (réaction immunitaire primaire) de sorte que, lors d'un contact ultérieur, la destruction de l'élément pathogène sera suffisamment rapide (réaction immunitaire secondaire). Le système immunitaire comprend des organes lymphoïdes centraux et des organes lymphoïdes périphériques. Les organes lymphoïdes centraux produisent les cellules de défenses immunitaires. Ils correspondent à la moelle osseuse et au thymus. Les organes lymphoïdes périphériques sont les sites de la réaction immunitaire. Ils sont représentés soit par des organes individualisés, comme les ganglions lymphatiques et la rate, soit par des cellules isolées ou regroupées, comme les agrégats non encapsulés des organes lymphoïdes périphériques et le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (ou MALT, *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*). Ces différents organes sont reliés par la voie sanguine et par un système de vaisseaux lymphatiques qui ramènent la lymphe de la périphérie vers les grandes veines.

# Développement du système immunitaire

Le développement du système immunitaire correspond au développement du réseau lymphatique, des ganglions lymphatiques, du thymus et de la rate.

## Développement du réseau lymphatique

Le réseau lymphatique apparaît après la mise en place du système cardiovasculaire (figure 12.1). Il se développe à partir de sillons présents dans la splanchnopleure. L'installation du réseau lymphatique comprend la mise en place des canaux lymphatiques, des sacs lymphatiques et du canal thoracique

### *À la fin de la 5e semaine du développement*

Les cellules bordant ces sillons se divisent et fusionnent pour former des canaux lymphatiques. Ces canaux lymphatiques se dilatent pour former deux sacs lymphatiques jugulaires, à la jonction des veines subclavières et des veines cardinales supérieures. Ces sacs drainent le liquide tissulaire provenant des vaisseaux lymphatiques des membres supérieurs, de la partie supérieure du tronc et de la tête. La lymphe rejoint la circulation veineuse par un orifice situé à proximité de la réunion des veines jugulaires internes et subclavières.

### *Au cours de la 6e semaine du développement*

Quatre sacs lymphatiques supplémentaires, collectant la lymphe du tronc et des membres inférieurs, se développent :

- le sac lymphatique rétropéritonéal, à la racine du mésentère abdominale postérieure ;
- la citerne du chyle au niveau des glandes surrénales ;
- deux sacs lymphatiques postérieurs, près de la jonction des veines iliaques avec les veines cardinales postérieures.

### *À la 7e semaine du développement*

La citerne lymphatique est reliée aux sacs lymphatiques jugulaires par deux canaux thoraciques qui cheminent parallèlement à droite et à gauche de l'axe vertébral. Une anastomose apparaît entre les deux canaux thoraciques, déportant la lymphe de la droite vers la gauche. Le canal thoracique définitif se forme à partir de plusieurs segments :

- la portion caudale du canal thoracique droit ;
- l'anastomose entre les deux canaux thoraciques ;
- la portion crâniale du canal thoracique gauche.

## Développement des ganglions lymphatiques

Vers le 3e mois du développement fœtal, les sacs lymphatiques se transforment en grappes de ganglions lymphatiques. Des cellules mésenchymateuses colonisent chaque sac pour former la capsule du ganglion et la trame conjonctive du ganglion. Une artère afférente pénètre dans le tissu lymphoïde, se résout en capillaires qui se jettent dans une veine efférente.

## Développement du thymus

### *À la fin de la 4e semaine du développement*

L'invagination et la prolifération entoblastique des 3es poches pharyngiennes droite et gauche sont à l'origine de deux ébauches thymiques (figure 12.2). Simultanément, les poches ectoblastiques s'enfoncent en profondeur et se dépriment au contact des ébauches thymiques pour former les vésicules cervicales. Les poches pharyngiennes s'enfoncent également et perdent leurs connexions avec le pharynx.

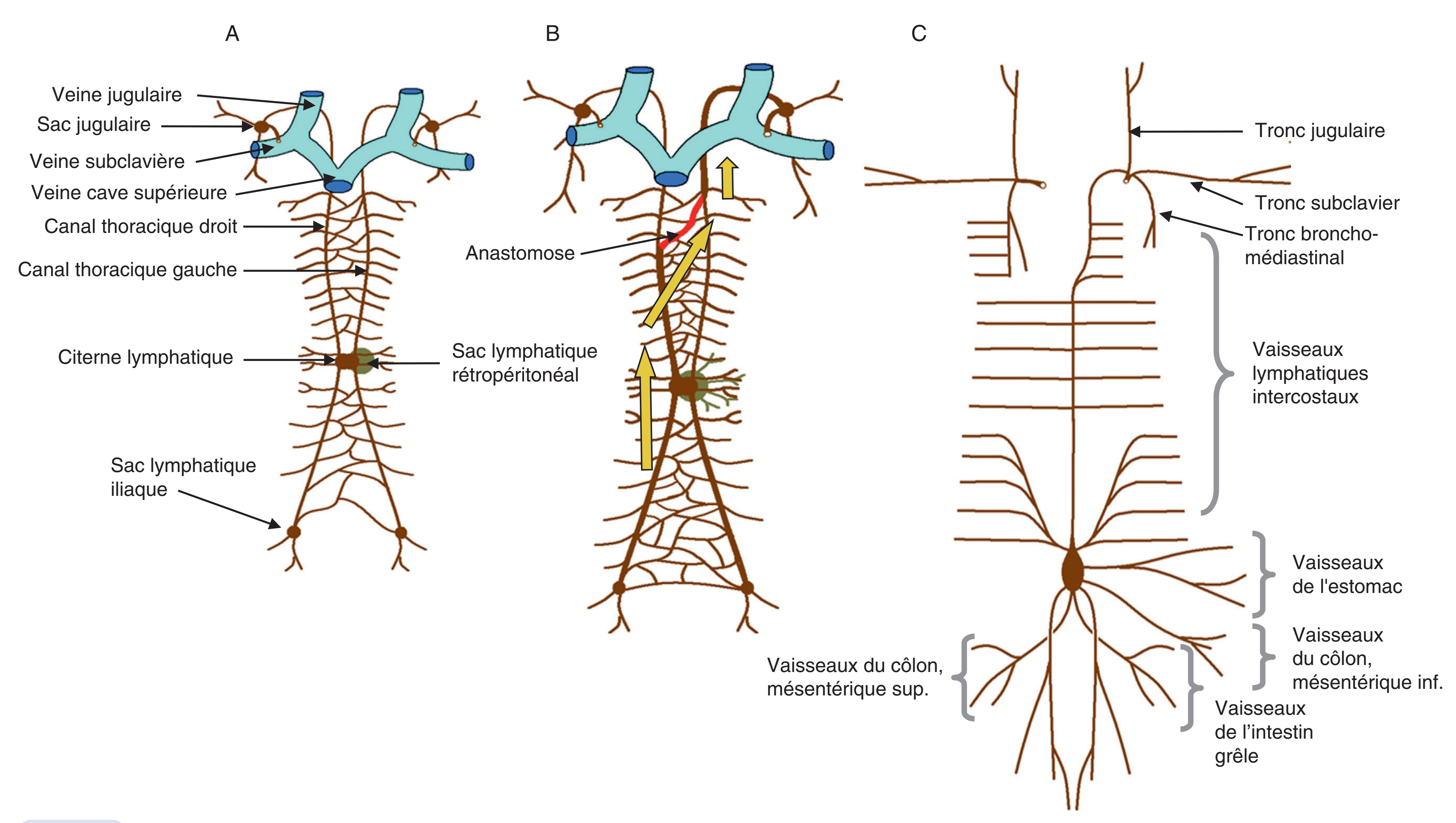



Figure 12.1

**Développement du réseau lymphatique.**

**A.** 7e semaine du développement. **B.** 9e semaine du développement. **C.** Configuration du réseau lymphatique adulte.

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

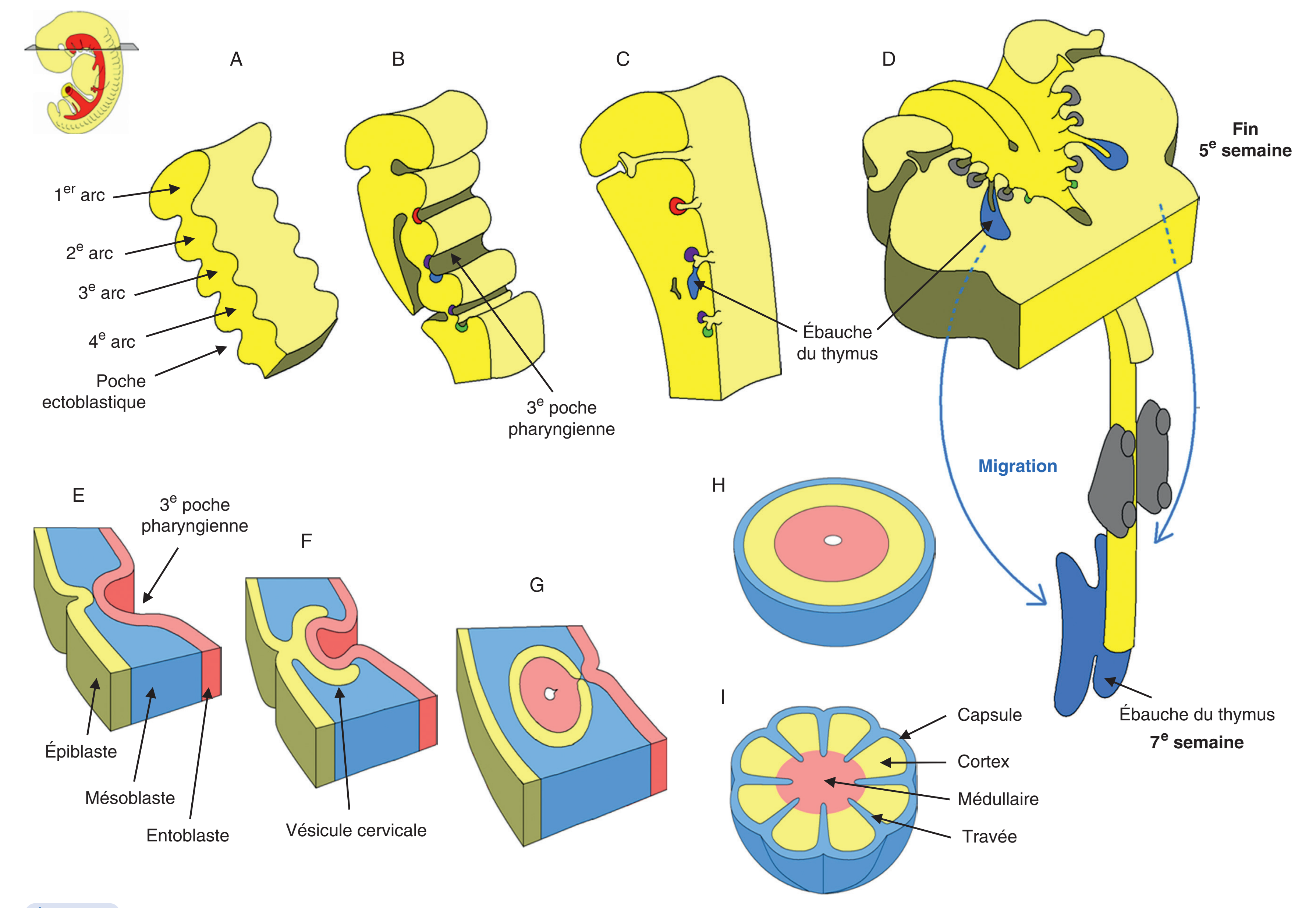



Figure 12.2

**Développement du thymus.**

**A, B, C.** Évolution des poches branchiales. **D.** Coupe de la cavité pharyngienne à la fin de la 5e semaine de développement et migration du thymus à la 7e semaine de développement. **E, F, G.** Évolution de la 3e poche pharyngienne. **H, I.** Formation des lobules thymiques.

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

### *De la 5e à la 7e semaine du développement*

Les ébauches thymiques migrent en profondeur pour atteindre la situation définitive, sous la thyroïde en formation, au dos du sternum. Les deux ébauches droite et gauche fusionnent pour former un organe bilobé. Les éléments provenant de la poche ectodermique donneront les cellules épithéliales corticales et les éléments entoblastiques donneront les cellules médullaires. La capsule, provenant du mésoderme, envoie en profondeur les cloisons incomplètes qui divisent les lobes en lobules. L'ébauche épithéliale thymique attire par chimiotactisme des lymphocytes provenant de la vésicule vitelline et du foie. Plus tard, elle attirera les précurseurs des thymocytes, les cellules dendritiques et des macrophages provenant de la moelle osseuse.

## Développement de la rate

La rate se forme à partir d'une condensation de cellules mésenchymateuses du mésogastre dorsal (figure 12.3). Puis, lors de la rotation de l'estomac, la rate est entraînée vers la gauche de la cavité abdominale. La portion de mésentère entre la rate et l'estomac est à l'origine du ligament gastrosplénique. La rate est reliée au rein par le ligament splénorénale. La rate assure une fonction hématopoïétique.

### *Entre la 15e et la 18e semaine de développement*

La rate se transforme, les lobes se subdivisent en lobules pour accueillir des précurseurs des lymphocytes T.

### *À partir de la 23e semaine du développement*

La rate est colonisée par les lymphocytes B et la rate acquiert sa fonction immunitaire définitive.

# Agents de la défense immunitaire

La compréhension des relations entre la structure et la fonction des différents éléments impliqués dans la défense immunitaire nécessite de brefs rappels d'immunologie.

## Les antigènes

Les antigènes sont soit des éléments solubles, tels que des polysaccharides, des protéines ou des nucléoprotéines, soit des éléments plus importants comme des bactéries, des protozoaires, des cellules infectées par des virus ou des cellules tumorales. La reconnaissance antigénique, par

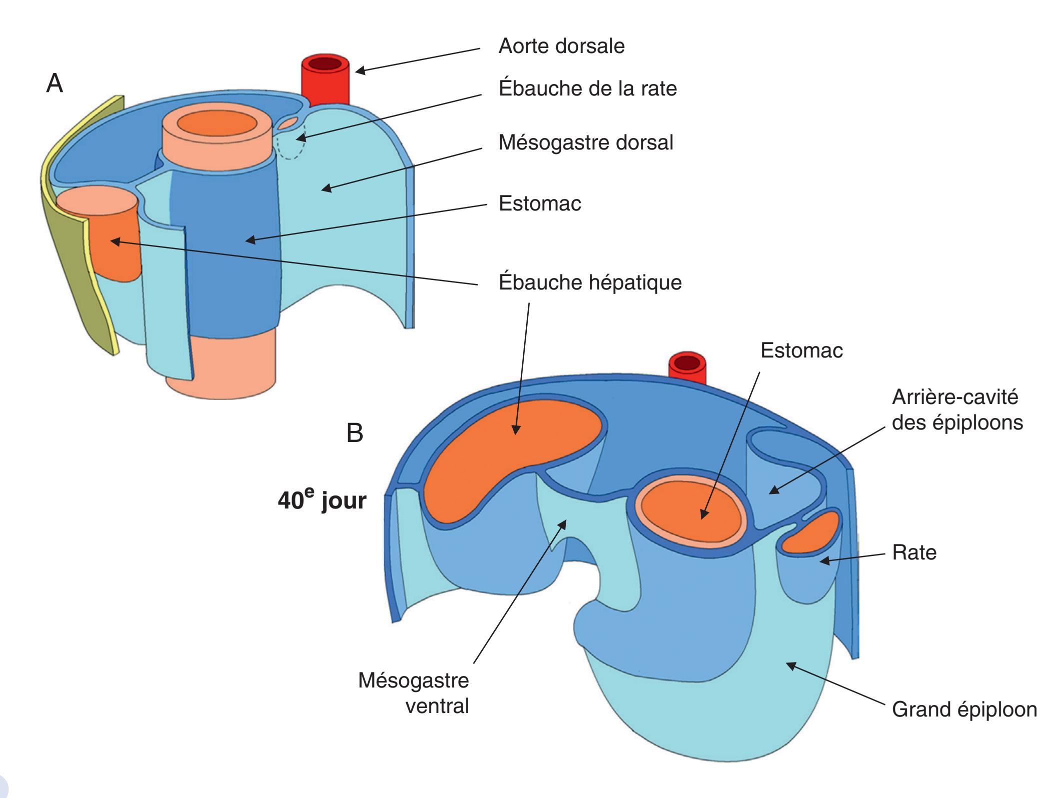



**Figure 12.3**

**Développement de la rate.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

complémentarité stérique, se limite à des domaines restreints caractéristiques dénommés déterminants antigéniques ou épitopes.

## Les anticorps

Les anticorps sont capables de précipiter les antigènes solubles et d'agglutiner des cellules. Ils peuvent recouvrir la membrane des micro-organismes (opsonisation), facilitant ainsi leur phagocytose. Ils stimulent aussi la synthèse par le foie du complément C3 qui active les cellules phagocytaires.

Les anticorps sont des glycoprotéines susceptibles de s'assembler par complémentarité stérique avec le déterminant antigénique pour former un complexe anticorps-antigène. L'anticorps est une immunoglobuline constituée de deux chaînes lourdes liées à deux chaînes légères reliées entre elles par des ponts disulfure et des liaisons non covalentes. La portion carboxyterminale des chaînes lourdes forme la région Fc reconnue par les récepteurs membranaires de certaines cellules. La séquence des 110 premiers acides aminés de l'extrémité aminoterminale des chaînes légères est éminemment variable. Elle constitue le site de reconnaissance de l'antigène et correspond au paratope.

Les anticorps se répartissent en cinq classes, les IgG, les IgA, les IgM, les IgE et les IgD :

- les IgG représentent 75 à 80 % des immunoglobulines plasmatiques ; synthétisées lors de la réaction immunitaire, elles peuvent franchir la barrière placentaire et protéger le fœtus d'une infection ;
- les IgA sont essentiellement présentes dans les sécrétions ; résistantes aux enzymes, elles assurent une protection contre la prolifération des micro-organismes ;
- les IgM représentent 10 % des immunoglobulines ; elles se trouvent à la surface des lymphocytes ;
- les IgE sont sécrétées par les plasmocytes ; elles présentent une grande affinité pour les récepteurs membranaires des mastocytes et des granulocytes basophiles ;
- les IgD sont fixées sur la membrane des lymphocytes B.

## Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) est un complexe de locus géniques codant un ensemble de protéines membranaires intervenant dans la reconnaissance immunitaire du « soi ». Certaines de ces protéines sont remarquablement stables, d'autres sont éminemment variables, comme en témoigne la grande quantité d'allèles pour un même locus. Chaque individu est porteur de domaines protéiques qui lui sont propres et qui font office de marqueurs identitaires du « soi ». L'épitope antigénique est présenté conjointement avec une molécule CMH de sorte que la reconnaissance du « non-soi » se fait dans le contexte du « soi ».

### *CMH de classe I*

Les CMH de classe I sont constitués de deux chaînes : une chaîne alpha et une chaîne bêta ($\beta_2$-microglobuline). La chaîne alpha comporte trois domaines : $\alpha_1$, $\alpha_2$ et $\alpha_3$ codés par le locus CMH. Les domaines $\alpha_1$ et $\alpha_2$ accueillent le fragment antigénique et le domaine $\alpha_3$ accueille le CD8, un corécepteur des lymphocytes T. Toutes les cellules nucléées expriment des molécules CMH de classe I qui constituent de ce fait un marqueur du « soi ».

### *CMH de classe II*

Les CMH de classe II sont constitués de deux chaînes alpha et bêta codées par le locus CMH. Les domaines $\alpha_3$ et $\beta_1$ accueillent l'antigène. Le CD4 qui est un corécepteur des lymphocytes T *helper* se fixe sur le domaine $\beta_2$. Le CMH de classe II ne s'exprime que dans les cellules présentatrices d'antigènes (les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes B), dans les cellules épithéliales et dans les cellules épithélioïdes du thymus.

## Le récepteur TCR

Le récepteur TCR reconnaît l'épitope antigénique présenté par le CMH. Il est constitué de deux chaînes alpha et bêta reliées par des ponts disulfure et comprenant chacune deux domaines, un domaine constant et un domaine variable. Le domaine constant est ancré dans la membrane plasmique des lymphocytes T et le domaine variable se fixe sur l'épitope antigénique présenté par le CMH. La fixation est renforcée par l'accroche du corécepteur associé au TCR. Le corécepteur CD8 se fixe sur le domaine $\alpha_3$ du CMH de classe I, le corécepteur CD4 se fixe sur le domaine $\beta_2$ du CMH de classe II.

## Les cellules de l'immunité

La défense immunitaire est assurée par un ensemble de cellules en interactions. Vis-à-vis d'un agent pathogène, leurs réponses peuvent être soit humorale (immunité humorale) soit cytolytique (immunité à médiation cellulaire). Quel que soit le type de réponse, celle-ci est spécifique (reconnaissance par complémentarité stérique), adaptée (sélection des paratopes), tolérante (tolérance aux antigènes du

« soi »), autolimitante (arrêt de la réponse après neutralisation de l'antigène). La réponse est aussi mémorisée (cellules à mémoire de la réponse immunitaire secondaire).

## Lymphocytes B

Les lymphocytes B sont les médiateurs de la réponse immunitaire humorale (figure 12.4). Ils représentent 5 à 10 % des lymphocytes circulants. Ils dérivent de précurseurs de la moelle osseuse hématopoïétique où ils subissent leur maturation (cf. chapitre 11 « Tissu sanguin »). Les lymphocytes B matures présentent à leur surface un complexe récepteur (BCR) comportant un récepteur aux antigènes (une immunoglobuline IgM ou IgD) associé à un couple d'immunoglobulines alpha et bêta qui comportent dans leur portion intracellulaire un domaine d'activation riche en tyrosine, l'ITAM (*Immuno-Tyrosine-based Activation Motif*). Les lymphocytes B matures présentent d'autre part des récepteurs pour l'interleukine 7 (IL-7). Avant de quitter la moelle osseuse, les lymphocytes subissent une sélection. Si les antigènes du « soi » présents dans la moelle osseuse se fixent trop fortement sur les IgM et les IgD d'un

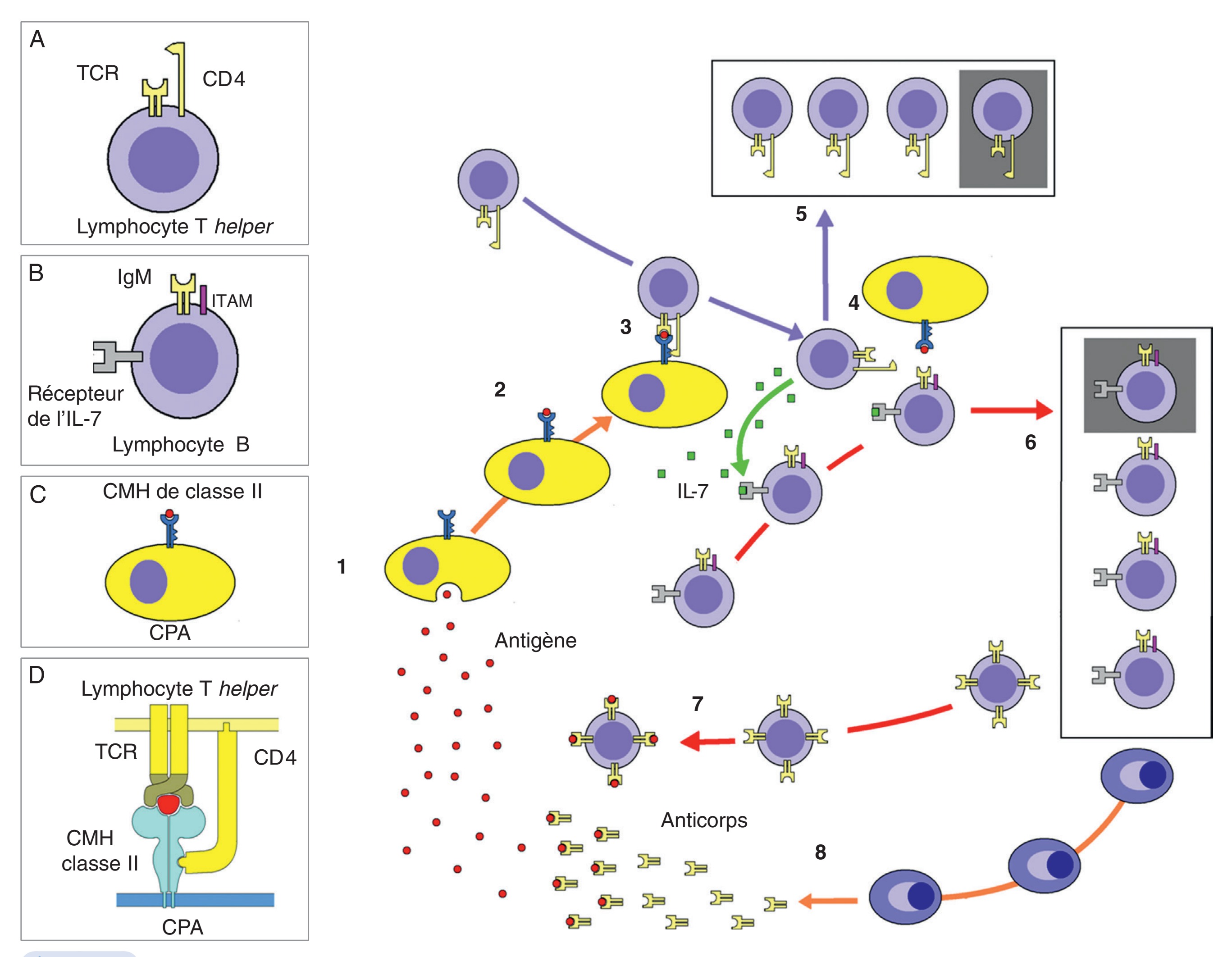



Figure 12.4

**Réponse immunitaire humorale.**

**A.** Lymphocyte B. **B.** Lymphocyte T *helper*. **C.** Cellule présentatrice d'antigène (CPA). **D.** Interactions moléculaires entre la cellule présentatrice d'antigène et le lymphocyte T *helper*.

1. Capture de l'antigène par une cellule présentatrice d'antigène CPA. 2. Mise en place du fragment antigénique dans le CMH de classe II. 3. Présentation de l'antigène au lymphocyte T *helper*. 4. Contact du lymphocyte B avec l'antigène. 5. Clone de lymphocytes T avec mise en réserve de lymphocytes T mémoire. 6. Clone de lymphocytes B avec mise en réserve de lymphocytes B mémoire. 7. Lymphocyte B immunocompétent à anticorps. 8. Libération d'anticorps par les plasmocytes.

IL-7, interleukine 7.

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

lymphocyte B, ce dernier est éliminé par apoptose. Ainsi, seuls les lymphocytes B matures ayant une affinité modérée pour le « soi » migrent dans les organes lymphoïdes secondaires où ils entrent en contact avec le « non-soi ». Le contact des IgM membranaires avec l'épitope antigénique provoque la phosphorylation de la tyrosine de l'ITAM, ce qui active le facteur de transcription des gènes de prolifération. Après plusieurs cycles de division, ils forment un clone de lymphocytes B immunocompétents.

La plupart des lymphocytes se différencient en plasmocytes, qui synthétisent des immunoglobulines IgE dirigées contre le même épitope antigénique reconnu par les lymphocytes B dont ils sont issus. Les plasmocytes ont un cytoplasme basophile avec un noyau excentré et une hétérochromatine en rayon. Ils produisent un seul type d'immunoglobuline au rythme de plusieurs milliers de molécules par seconde. Détruits dans la rate, leur durée de vie est de 10 à 20 jours.

### *Lymphocytes B mémoire*

Une petite proportion des cellules des clones constitue une réserve de lymphocytes B à mémoire, qui pourront proliférer et se différencier très rapidement en plasmocytes producteurs d'anticorps lors d'une réponse immunitaire secondaire. La recirculation des lymphocytes à mémoire réalise un système de surveillance ciblée contre les antigènes.

## Lymphocytes T

Les lymphocytes T assurent l'immunité à médiation cellulaire (figure 12.5). Ils dérivent de précurseurs de la moelle osseuse hématopoïétique, mais ils subissent leur maturation dans le thymus où ils prolifèrent et acquièrent différents récepteurs membranaires TCR et deviennent de ce fait immunocompétents sans avoir eu encore un contact avec un antigène (lymphocytes T immunocompétents naïfs). La grande majorité des lymphocytes T (95 %) sont reconnus comme inaptes et sont détruits par apoptose. Les lymphocytes T matures gagnent les tissus lymphoïdes périphériques (ganglions, tissus lymphoïdes associés aux muqueuses et à la rate) par la voie sanguine où ils représentent 65 à 75 % des lymphocytes circulants. Les lymphocytes T se répartissent en plusieurs sous-populations fonctionnelles.

### *Lymphocytes T* helper

Les lymphocytes T *helper*, ou auxiliaires, portent, associés au récepteur TCR, le corécepteur CD4. Ils reconnaissent spécifiquement le CMH de classe II des cellules présentatrices d'antigène (CPA). Les lymphocytes T *helper* sécrètent la cytokine qui stimule et amplifie la réaction immunitaire des lymphocytes T cytotolytiques et qui active la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes. Les lymphocytes T *helper* activent aussi la transformation des macrophages en cellules phagocytaires.

### *Lymphocytes T cytolytiques*

Les lymphocytes T cytolytiques portent, associé au récepteur TCR, le corécepteur CD8. Ils reconnaissant spécifiquement le CMH de classe I des CPA. Ils se fixent puis détruisent les cellules infectées par des virus, les cellules étrangères et certaines cellules malignes. Les lymphocytes T cytolytiques se fixent sur l'antigène membranaire de la cellule cible et s'attachent par leurs intégrines aux molécules d'adhérence de la cellule cible. Puis ils synthétisent la perforine qui perce la membrane et fait entrer dans la cellule cible différentes substances lytiques, de l'eau et des sels minéraux, ce qui provoque la lyse de la cellule cible. Les lymphocytes T cytolytiques se protègent eux-mêmes des perforines en secrétant la protectine. En cas d'échec, ils peuvent déclencher l'apoptose de la cellule cible.

### *Lymphocytes T suppresseurs*

Les lymphocytes T suppresseurs (dénommés aussi T régulateurs, ou Treg) sont responsables de la tolérance immunitaire. Ils modèrent ou inhibent l'action des lymphocytes T *helper* et des lymphocytes T cytotoxiques.

### *Lymphocytes T mémoire*

Les lymphocytes T mémoire sont issus d'un clone du lymphocyte T activé par l'épitope antigénique. Mis en réserve, les lymphocytes T mémoire réagissent par une prolifération rapide et mobilisent des fonctions effectrices combinées lors d'une réponse immunitaire secondaire.

## Cellules NK (*Natural Killer*)

Les cellules NK représentent 10 à 15 % des lymphocytes du sang circulant. Elles font partie du système immunitaire non spécifique et attaquent directement les cellules infectées par un virus et les cellules cancéreuses sans stimulation antigénique préalable.

## Cellules présentatrices d'antigène (CPA)

Les CPA ont pour fonction de présenter la même fraction antigénique à de nombreux lymphocytes, ce qui a pour effet d'amplifier la réponse immunitaire. Elles dérivent de monocytes provenant de la moelle osseuse hématopoïétique. Elles

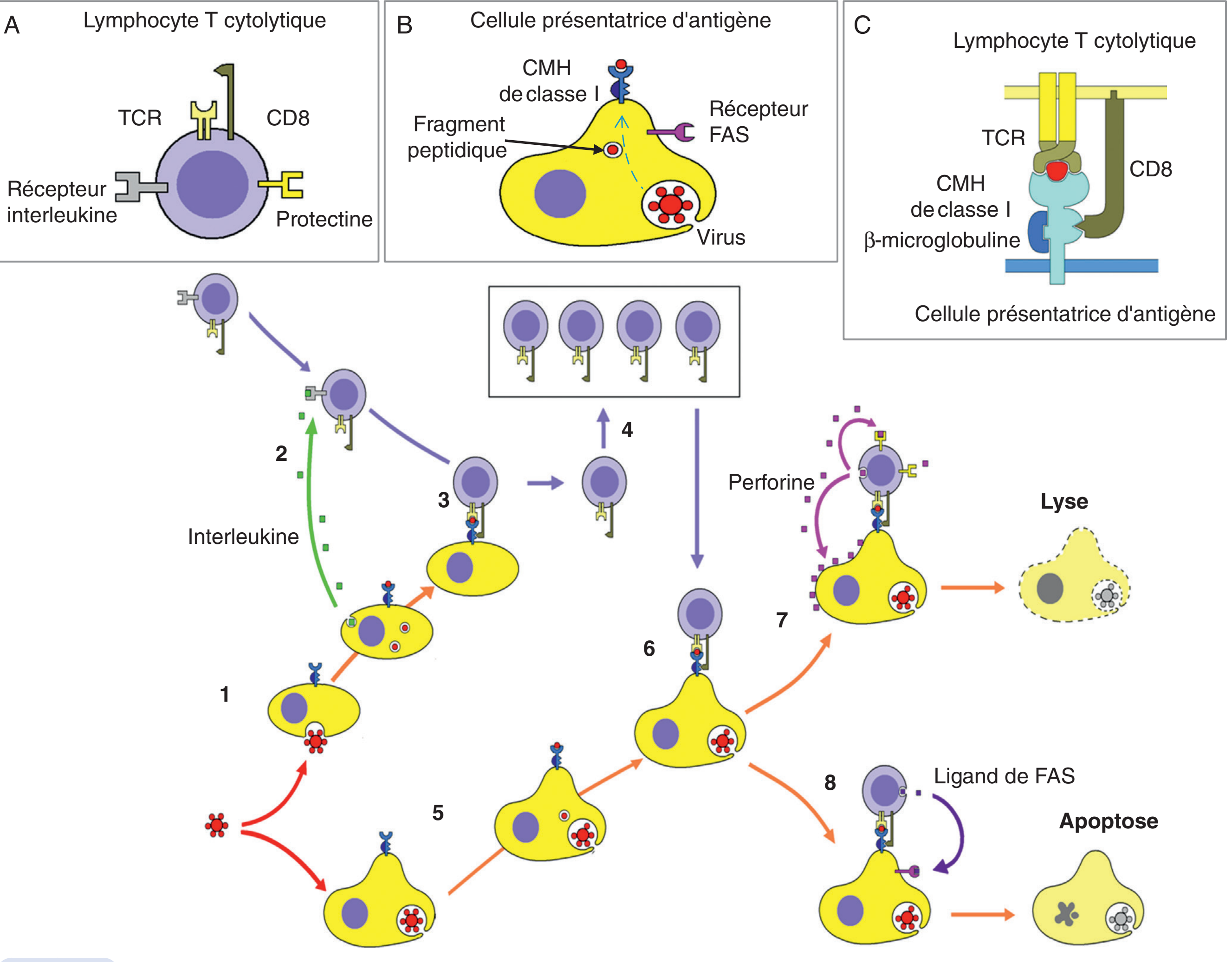



Figure 12.5

**Réponse immunitaire à médiation cellulaire.**

**A.** Lymphocyte T cytolytique. **B.** Cellule présentatrice d'antigène (CPA). **C.** Interactions moléculaires entre la cellule présentatrice d'antigène et le lymphocyte T cytolytique.

1. Capture du virus par un macrophage. 2. Fragmentation des antigènes et synthèse d'interleukine qui mobilise un lymphocyte T cytolytique. 3. Présentation de l'antigène au lymphocyte T cytolytique. 4. Formation d'un clone de lymphocytes T cytolytiques immunocompétents. 5. Infection d'une cellule par le virus. 6. Reconnaissance de la cellule infectée par le lymphocyte T cytolytique. 7. Synthèse de la perforine et lyse de la cellule infectée. 8. Déclenchement de l'apoptose par le ligand de FAS.

*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

se localisent non seulement dans le tissu lymphoïde mais aussi dans d'autres tissus tels que la peau. Sous l'influence de cytokines, elles migrent dans le tissu lymphoïde, où elles se fixent et se transforment en cellules interdigitées.

## Cellules dendritiques interdigitées

Les cellules dendritiques interdigitées présentent des prolongements sans jonction avec les cellules voisines. Leur cytoplasme contient des granulations éosinophiles, leur noyau est encoché et présente une chromatine fine. Les cellules dendritiques interdigitées sont localisées dans les zones T-dépendantes ; elles captent l'antigène qu'elles réduisent par leurs hydrolases lysosomales en fragments peptidiques de petites tailles (10 à 30 acides aminés). Ces fragments antigéniques se fixent dans le site de liaison peptidique du CMH.

## Cellules dendritiques folliculaires

Les cellules dendritiques folliculaires ne dérivent pas de la moelle osseuse. Elles sont situées dans le centre clair des follicules lymphoïdes. Ce sont de grandes cellules étoilées dont les prolongements sont connectés par des desmosomes. Leur membrane comporte des fractions antigéniques liées aux immunoglobulines. Elles captent les complexes antigène-anticorps.

# Histologie du système immunitaire

Le système immunitaire s'organise en différents compartiments fonctionnels : le réseau lymphatique, les organes lymphoïdes centraux et les organes lymphoïdes périphériques.

## Le réseau lymphatique

### La lymphe

La lymphe est une solution aqueuse dont la composition est variable aux cours du temps et selon sa localisation. La lymphe circulante est constituée du liquide de filtration provenant du plasma sanguin. Elle véhicule des cellules migrantes, telles que des lymphocytes, des leucocytes et des macrophages. Elle est riche en substances nutritives et en protéines plasmatiques mais aussi en déchets tissulaires : elle transporte des éléments étrangers détruits par le système immunitaire. La circulation de la lymphe est lente, unidirectionnelle et passive, le flux lymphatique est mobilisé par les pressions hydrostatique et osmotique et les contractions musculaires.

### Les capillaires lymphatiques

Les capillaires lymphatiques forment un réseau essentiellement dans le tissu conjonctif; ils sont absents du cartilage, du tissu osseux, de la moelle osseuse et du système nerveux central. Les capillaires lymphatiques collectent, à partir de leurs extrémités en cul-de-sac, les excès de liquide tissulaire et des protéines, telles que l'albumine, et les molécules volumineuses. Les capillaires lymphatiques sont tapissés par un endothélium discontinu qui repose sur des faisceaux de fibres de réticuline concentriques. Des filaments amarrent les cellules endothéliales aux fibres du tissu conjonctif environnant. La récupération des éléments tissulaires est facilitée par les contractions des muscles environnants qui ouvrent les espaces entre les cellules endothéliales. La lymphe, drainée par les capillaires, s'écoule dans un premier réseau superficiel, le plexus lymphatique périphérique, puis elle gagne un plexus lymphatique plus profond. Les plexus sont drainés par des vaisseaux lymphatiques dont le calibre s'accroît graduellement. Aux points de confluence des capillaires lymphatiques se trouvent le plus souvent des ganglions lymphatiques qui filtrent la lymphe (figure 12.6).

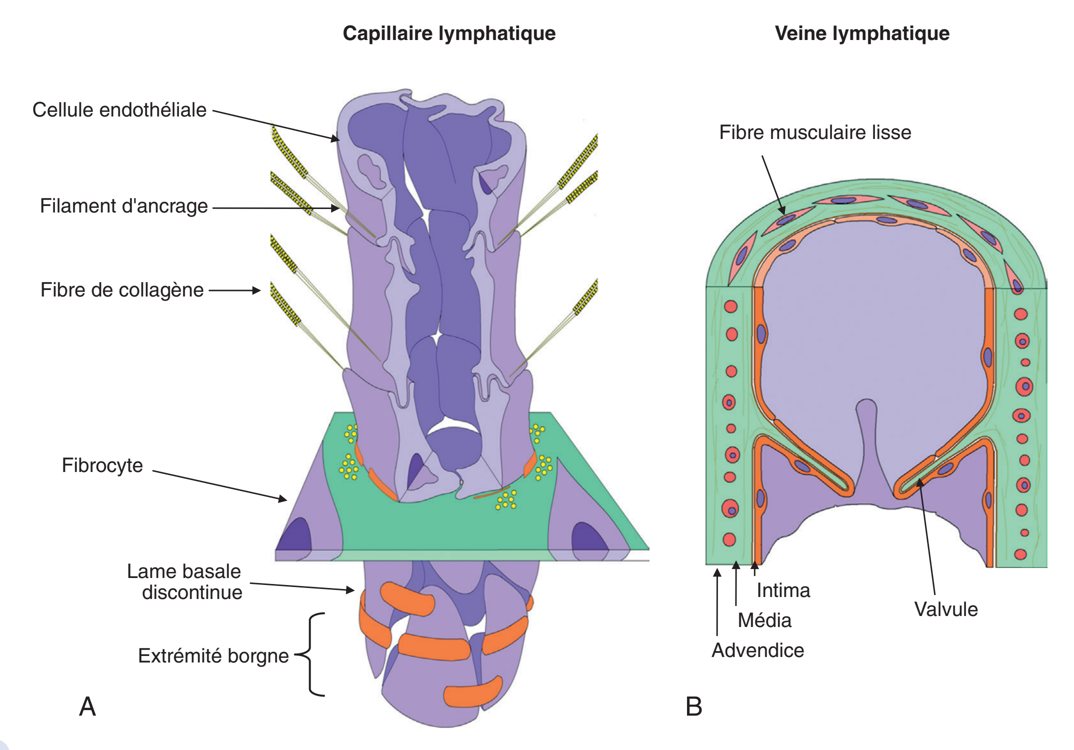



Figure 12.6

**Structure histologique des vaisseaux lymphatiques.**
**A.** Extrémité borgne d'un capillaire lymphatique. **B.** Structure d'une veine lymphatique.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

### Les vaisseaux lymphatiques

Les vaisseaux lymphatiques présentent des valvules qui s'opposent aux reflux lymphatiques. Leur paroi comprend trois couches, comme la paroi des petites veines :

- l'intima, qui est constituée d'un endothélium reposant sur une fine lame de tissu conjonctif ;
- la média, qui contient quelques couches concentriques de cellules musculaires lisses ;
- l'adventice, qui contient des fibres élastiques.

### Le canal thoracique

La lymphe des vaisseaux lymphatiques se déverse dans le sang veineux du tronc brachiocéphalique *via* le canal thoracique dont la structure est analogue à celle d'une veine de moyen calibre.

### Les veinules à endothélium haut (VEH)

La majorité des lymphocytes retournent dans les ganglions en traversant la paroi des veinules à endothélium haut (VEH). Ces vaisseaux sanguins sont tapissés d'un endothélium cubique dont la surface apicale contient des glycoprotéines et des intégrines qui facilitent la marginalisation, la fixation et la diapédèse des lymphocytes circulants. Les VEH sont présentes dans le thymus, les ganglions lymphoïdes, les amygdales, les plaques de Peyer. Elles ne sont pas présentes dans la rate (figure 12.7).

## Les organes lymphoïdes centraux

Les organes lymphoïdes centraux sont la moelle osseuse, site de synthèse des précurseurs des cellules lymphoïdes et lieu de maturation des lymphocytes B, et le thymus site de différenciation et de maturation des lymphocytes T.

### La moelle osseuse

Cf. chapitre 11 « Tissu sanguin ».

### Le thymus

Le thymus est un véritable sanctuaire immunologique de l'apprentissage du « soi ». C'est un organe impair médian situé dans le médiastin antérieur et supérieur. Volumineux à la naissance, il continue à croître jusqu'à la puberté, puis il s'atrophie chez l'adulte, sans toutefois cesser son activité chez le sujet âgé. Le thymus est constitué de deux lobes accolés recouverts d'une fine capsule conjonctive qui envoie en profondeur des travées incomplètes délimitant des lobules incomplets comportant chacun un cortex et une médullaire. Les lobules thymiques hébergent essentiellement des lymphocytes T en cours de maturation. Le terme générique de thymocyte est utilisé pour désigner les lymphocytes T immatures quel que soit leur stade de différenciation.

#### *Cortex externe du thymus*

Le cortex externe comporte une couche continue serrée composée de cellules réticulo-épithéliales qui sont reliées entre elles par des desmosomes et reposent sur une lame basale (figure 12.8). Les cellules réticulo-épithilales, d'origine ectoblastique, présentent des filaments de kératine et des granules sécrétoires contenant des facteurs thymiques indispensables à la maturation des thymocytes. Certaines cellules réticulo-épithéliales entourent étroitement des capillaires. La double lame basale associée à ces deux couches cellulaires forme la barrière hémato-thymique.

#### *Cortex profond du thymus*

Les cellules réticulo-épithéliales présentent un noyau à chromatine claire et un nucléole volumineux. Leur cytoplasme éosinophile est riche en tonofilaments. De formes étoilées et reliées par des desmosomes, les cellules réticulo-épithéliales réalisent un réseau à larges mailles qui hébergent des cellules réticulo-épithéliales nourricières (*Thymic Nurse Cells*). Ces cellules nourricières accueillent dans leurs replis membranaires les lymphocytes T immatures en apprentissage.

#### *Médullaire*

Située sous le cortex profond, la médullaire est formée de cellules réticulo-épithéliales d'origine entoblastique. Elles présentent un noyau peu coloré et sont disjointes. Par endroits, les cellules se regroupent et forment les corpuscules de Hassal.

Les corpuscules de Hassal sont des formations lamellaires et concentriques qui apparaissent au cours de la vie fœtale et qui augmentent en nombre pendant toute la vie. Au début, les corpuscules sont constitués d'une seule cellule épithéliale médullaire qui grossit puis dégénère. Ce processus se répète pour les cellules épithéliales voisines, avec la formation de masses lamellaires entourées de cellules dégénérescentes aplaties fortement kératinisées. Le centre du corpuscule contient des hormones thymiques.

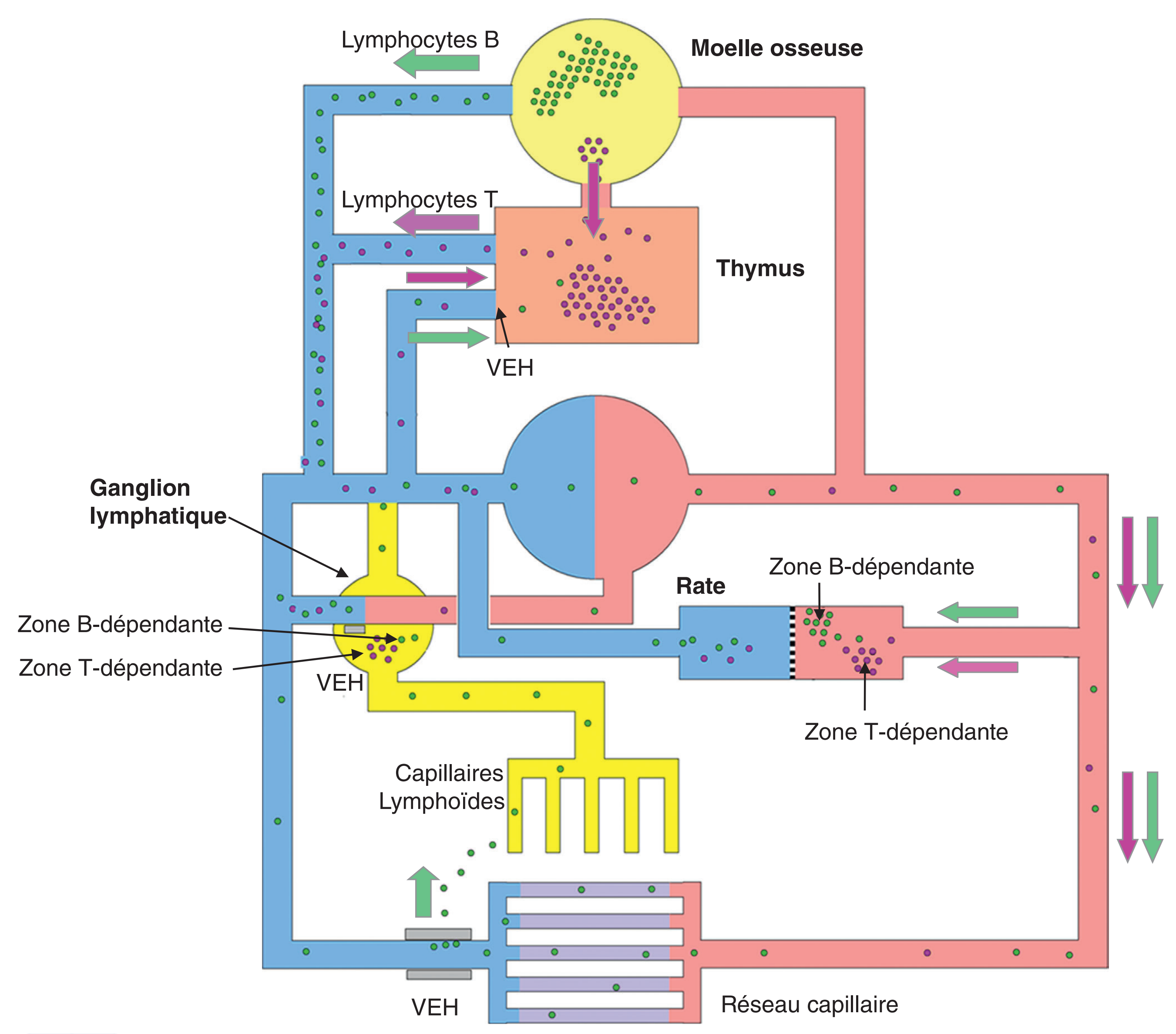



Figure 12.7

**Circulation des lymphocytes B et T dans les organes lymphoïdes centraux et périphériques.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

### *Vascularisation du thymus*

Les artérioles capsulaires irriguent le thymus soit par des artérioles trabéculaires qui s'acheminent dans les travées conjonctives interlobulaires, soit par des artérioles intralobulaires qui pénètrent dans le cortex des lobules (figure 12.9). Le sang des artérioles trabéculaires se déverse dans des artérioles situées à la jonction corticomédullaire, puis il est amené plus en profondeur dans la médullaire. Dans la médullaire, les artérioles se résolvent en un réseau de capillaires fenestrés. Le retour veineux suit un chemin inverse et parallèle. Les artérioles intralobulaires donnent des capillaires étroitement recouverts de cellules réticulo-épithéliales assurant l'étanchéité de la barrière hémato-thymique. Ces capillaires se prolongent à la jonction corticomédullaire par des veinules de type VEH. Les veinules s'abouchent dans les veinules arquées qui débouchent dans les veinules trabéculaires.

### *Maturation des thymocytes*

Des précurseurs des thymocytes provenant de la moelle osseuse hématopoïétique colonisent la trame réticulo-épithéliale du cortex externe. Ces cellules sont dépourvues de marqueurs de surface CD4 et CD8 (cellules doubles négatives). Puis ces thymocytes migrent plus en profondeur où ils se différencient et prolifèrent pour former des clones de thymocytes

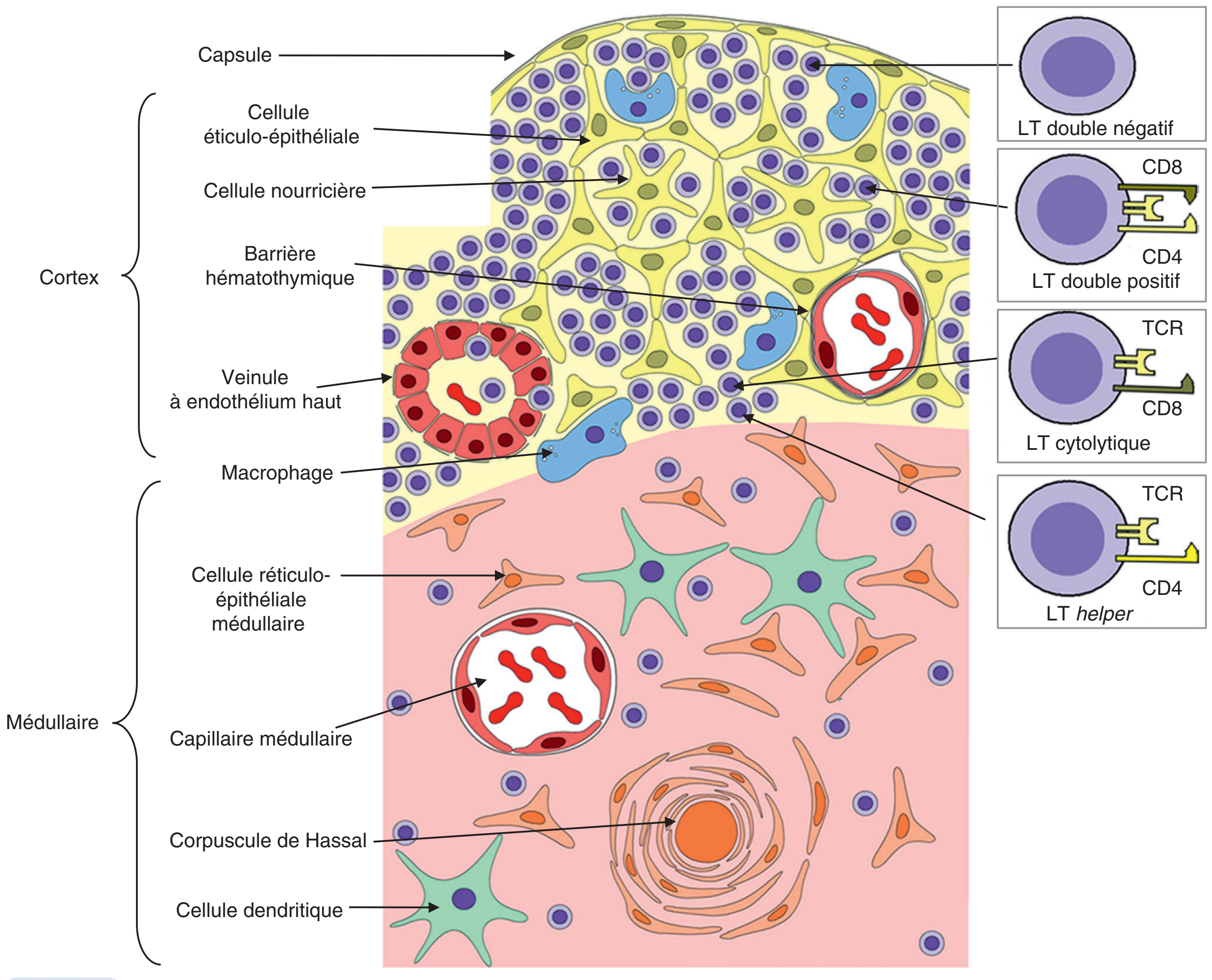



**Figure 12.8**

**Structure histologique du cortex et de la médullaire du thymus.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

de plus petite taille. Sous l'action des hormones thymiques (thymosine, thymuline, THF), ils subissent un réarrangement génique par combinaison aléatoire des segments géniques codant le domaine variable des chaînes polypeptidiques du récepteur TCR, de sorte que chaque cellule porte un récepteur spécifique. Puis la cellule acquiert les marqueurs de surface CD4 et CD8 (cellule double positive) et TCR. Les thymocytes deviennent récepteurs aux complexes peptide-CMH (CMH I et CMH II) présentés par les cellules nourricières. Les cellules doubles positives incapables de reconnaître les molécules du CMH sont éliminées par apoptose (sélection positive). Les cellules qui reconnaissent trop fortement les antigènes du soi liés à des molécules CMH sont également éliminées par les cellules dendritiques et les macrophages (sélection négative). Ainsi, la majorité des lymphocytes T (95 %) meurent par apoptose pendant leur maturation. Les thymocytes, dans la médullaire, se spécialisent en perdant un des marqueurs CD. Les $CD4^{+}CD8^{-}$ sont des T4 *helper*, les $CD4^{-}CD8^{+}$ des T8 cytotoxiques. Le corpuscule de Hassal joue un rôle dans l'apprentissage de la reconnaissance des protéines de l'épiderme. Les thymocytes différenciés en lymphocytes immunocompétents, tolérants au « soi » mais naïfs, quittent le thymus et migrent dans les organes lymphoïdes secondaires. Ils pénètrent dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques pour rejoindre le pool des lymphocytes T circulants et peupler les régions lymphocytaires T des autres organes lymphoïdes.

### *Régression du thymus*

La régression du thymus commence à la fin de la puberté et se poursuit jusqu'à environ 50 ans. La masse corticale se résorbe et la médullaire devient un mince cordon continu.

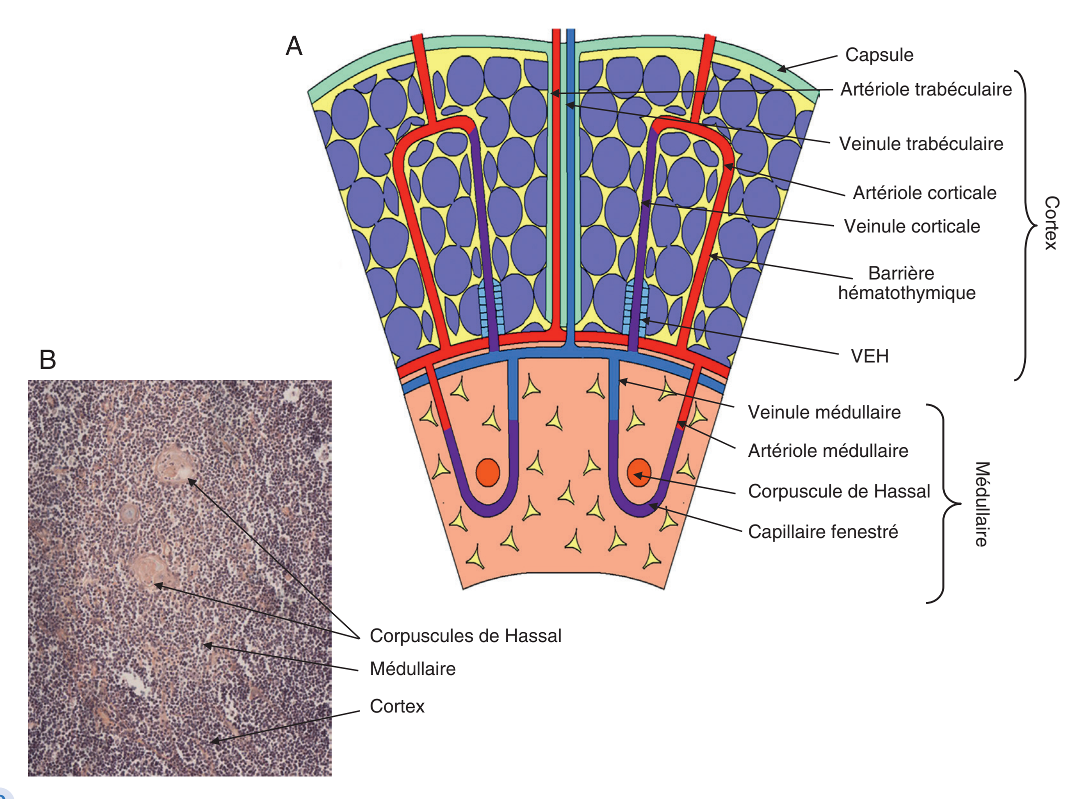



Figure 12.9

**Le thymus.**

**A.** Vascularisation du thymus. **B.** Coupe histologique du thymus.

*(Illustration par Damien Schoëvaërt et photographie de la coupe histologique par Anne-Marie Courtot.)*

La thymopoïèse se poursuit à rythme réduit et le thymus est progressivement comblé par un tissu adipeux.

# Les organes lymphoïdes périphériques

Les organes lymphoïdes périphériques reçoivent les lymphocytes en circulation et filtrent les courants lymphatiques ou sanguins. Ils comportent :

- les ganglions lymphatiques ;
- la rate ;
- le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (ou MALT).

## Les ganglions lymphatiques

Les ganglions lymphatiques sont de petits organes réniformes (de quelques millimètres à plusieurs centimètres de long) localisés sur le trajet des gros vaisseaux régionaux du système lymphatique. Ils se retrouvent particulièrement dans les zones où les vaisseaux lymphatiques convergent pour former des troncs plus larges, comme dans le cou, les aisselles, les régions inguinales, les hiles pulmonaires et les régions para-aortiques. Les ganglions lymphatiques ont quatre fonctions étroitement reliées entre elles :

- la filtration non spécifique des éléments antigéniques et des micro-organismes présents dans la lymphe ;
- la présentation des antigènes aux lymphocytes ;
- l'activation et la prolifération des lymphocytes ;
- le maintien du stock des lymphocytes.

Le ganglion lymphatique est délimité par une capsule constituée d'un tissu conjonctif dense entouré d'un tissu adipeux (figure 12.10). La capsule est perforée sur la face convexe par les branches des vaisseaux lymphatiques afférents qui présentent des valves pour empêcher le reflux de la lymphe. La face concave de la capsule présente au niveau du hile un vaisseau lymphatique efférent, une artériole et une veine. La capsule émet des travées fibreuses incomplètes qui divisent le ganglion en lobules. L'espace lobulaire est charpenté par un fin réseau de fibres de réticuline et se divise en un cortex et une médullaire.

### *Cortex*

Le cortex des ganglions lymphatiques comprend deux zones : le sinus sous-capsulaire et la zone corticale (figure 12.11).

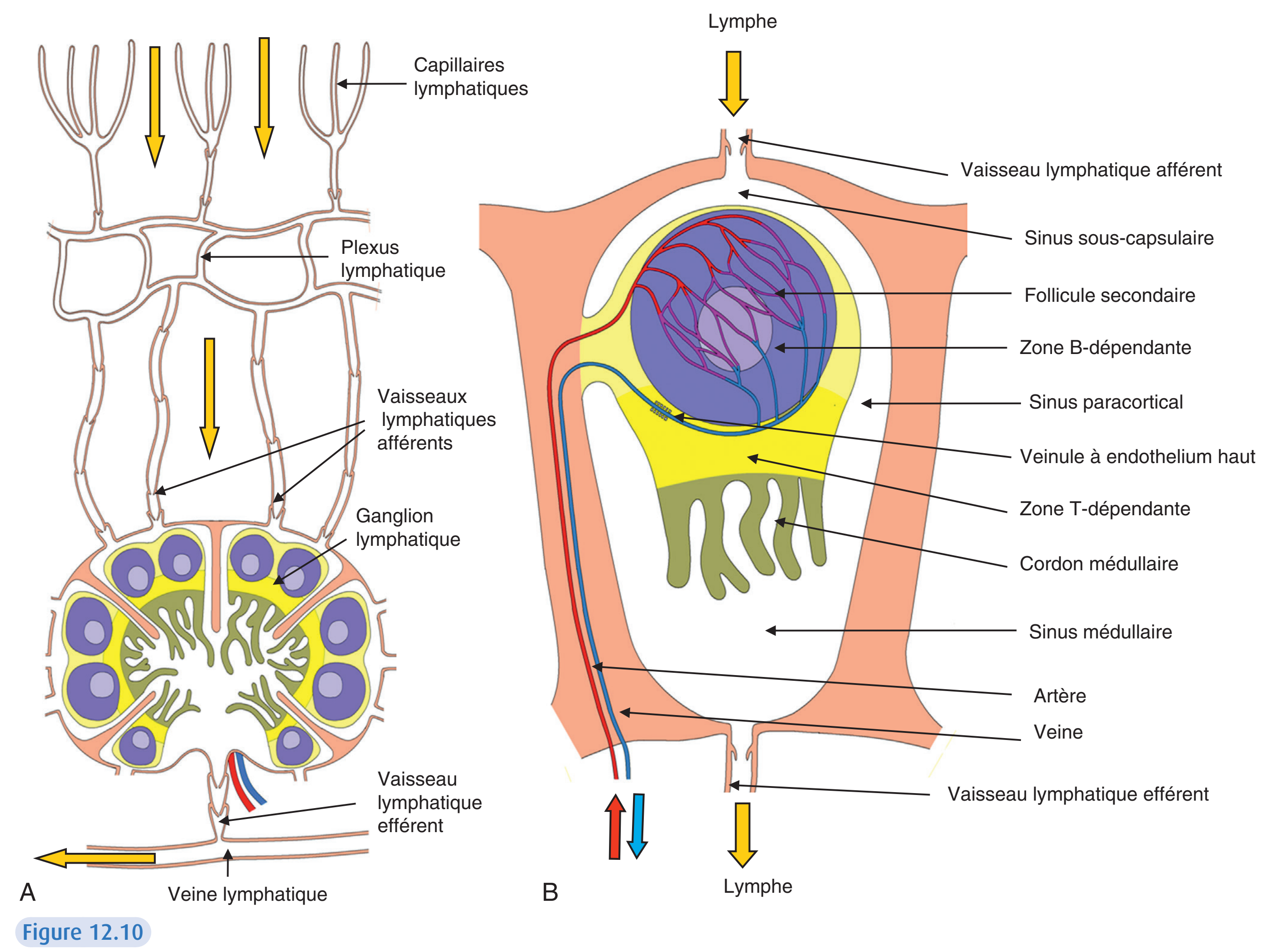



Figure 12.10

**Ganglion lymphatique.**
**A.** Relation du ganglion lymphatique avec le réseau lymphatique. **B.** Structure d'un lobule.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

### Sinus sous-capsulaire

Le sinus sous-capsulaire s'étend à la partie interne de toute la face convexe du ganglion et se prolonge par le sinus paratrabéculaire. Il comporte un revêtement de cellules endothéliales situées sous la capsule et, sur la face du follicule, un réseau de cellules folliculaires dendritiques liées par des complexes de jonction. La lumière du sinus contient de fines bandes de réticuline qui ralentissent le courant lymphatique et qui fournissent un support pour les macrophages et pour les cellules dendritiques interdigitées.

### Zone corticale

Les lymphocytes du cortex superficiel sont essentiellement disposés en follicules lymphoïdes sphériques (zone B-dépendantes), qui représentent les principaux sites de localisation et de prolifération des lymphocytes B. Les follicules lymphoïdes primaires ne comportent pas de centre clair, contrairement aux follicules secondaires. Les centres clairs sont le lieu de prolifération des lymphocytes B et sont appelés centres germinatifs.

### Zone paracorticale

La zone paracorticale qui entoure le follicule comporte essentiellement des lymphocytes T (zone T-dépendante) et des cellules dendritiques interdigitées.

## *Médullaire*

La médullaire comprend des cordons médullaires et un sinusoïde médullaire.

### Cordons médullaires

Les cordons médullaires sont constitués d'une charpente de fibres de réticuline qui hébergent des lymphocytes B, des plasmocytes impliqués dans la synthèse des immunoglobulines et des macrophages.

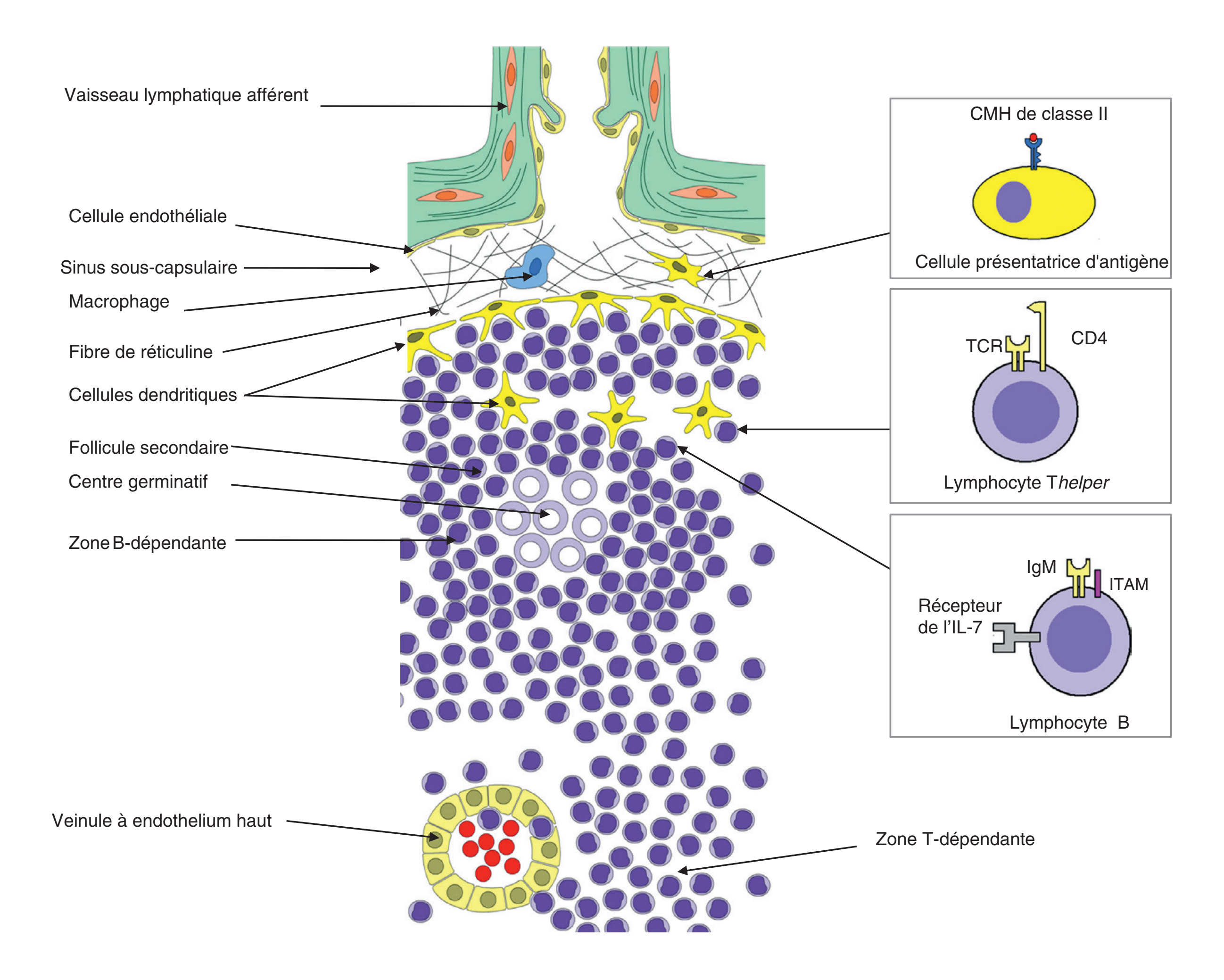



Figure 12.11

**Ganglion lymphatique : structure histologique du cortex d'un lobule.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

### Sinusoïde médullaire

Le sinusoïde médullaire est un réseau de larges canaux lymphatiques interconnectés, bordés des cellules endothéliales et entourés de cellules réticulaires et de macrophages.

## *Vascularisation des ganglions lymphatiques*

La vascularisation des ganglions lymphatiques est assurée par une ou plusieurs petites artères qui pénètrent dans le hile et se divisent dans la médullaire, donnant naissance à un riche réseau capillaire dans les follicules corticaux, dans la zone paracorticale et dans les cordons médullaires.

## *Circulation lymphatique dans les ganglions*

Les lymphocytes pénètrent dans le ganglion lymphatique principalement par le système artériel et y accèdent en traversant les parois de veinules post-capillaires (de type VEH) situées dans la zone paracorticale. Une faible proportion de lymphocytes arrivent par le drainage lymphatique des tissus. La lymphe pénètre dans le ganglion par les vaisseaux lymphatiques afférents, puis elle se déverse dans le sinus sous-capsulaire, puis dans le sinusoïde médullaire pour ressortir par un ou plusieurs vaisseaux lymphatiques efférents du hile. Les macrophages du sinus capsulaire absorbent les particules et les autres débris provenant de la lymphe afférente. Les antigènes sont capturés par les cellules dendritiques interdigitées qui les transportent soit vers les zones B-dépendante ou zone T-dépendante. Les cellules dendritiques interdigitées amplifient la réponse en présentant successivement un même antigène à un grand nombre de lymphocytes. Après contact avec l'antigène, les lymphocytes B portant l'IgM spécifique s'activent et forment un clone dans le centre clair des follicules lymphoïdes, ce qui provoque une augmentation du volume ganglionnaire

(adénopathie). Les lymphocytes du cortex peuvent également prélever l'antigène directement lorsqu'il traverse le ganglion.

En cas de réponse humorale, ce sont les lymphocytes B qui s'activent et se multiplient (follicules secondaires) ; les plasmocytes soit quittent les cordons médullaires, soit déversent leurs anticorps dans la lymphe sans quitter les cordons. En cas de réponse cellulaire, l'hyperplasie touche la région paracorticale avec une formation de clones de lymphocytes T.

## La rate

La rate est un organe lymphoïde secondaire ovalaire et volumineux. Située à la partie supérieure gauche de l'abdomen, elle est constituée de la pulpe rouge et de la pulpe blanche qui assurent respectivement une fonction de filtration du sang en éliminant les micro-organismes et les hématies âgées, et une fonction immunitaire en réponse aux antigènes véhiculés par le sang. L'ablation de la rate n'a que peu d'effets sur l'organisme, ses fonctions étant prises en charge par le foie et la moelle osseuse.

### *Organisation*

La rate présente une face convexe et une face concave. Le hile, situé sur la face concave, correspond à la zone où pénètre l'artère splénique et d'où ressortent les veines et les vaisseaux lymphatiques efférents. La rate est délimitée par une capsule mince et résistante faite de tissu conjonctif fibro-élastique contenant quelques fibres musculaires lisses. Cette capsule s'épaissit dans le hile, où elle est en continuité avec le tissu conjonctif de soutien qui engaine les vaisseaux pénétrant dans l'organe et le quittant. La capsule, au niveau du hile, projette dans le parenchyme splénique de nombreuses travées conjonctives incomplètes qui délimitent des lobes. Ces lobes contiennent une charpente constituée de fibres de réticuline, formant un réseau ramifié. Dans les travées, s'acheminent les artères, les canaux lymphatiques et les nerfs.

L'observation macroscopique d'une coupe de la rate montre un tissu gorgé de sang, correspondant à la pulpe rouge, et de petits îlots blanchâtres correspondant aux éléments les plus visibles de la pulpe blanche (figure 12.12).

#### **Pulpe blanche**

La pulpe blanche constitue le tissu lymphoïde de la rate qui assure la fonction de filtration immunitaire. Elle est essentiellement constituée d'agrégats lymphocytaires et de circuits artériels labyrinthiques qui réalisent un contact étroit entre le sang et les cellules immunologiquement compétentes. La pulpe blanche est constituée des éléments suivants, qui seront décrits plus loin :

- les manchons lymphoïdes péri-artériels ;
- les corpuscules de Malpighi, qui correspondent à des follicules lymphoïdes excentrés, primaire ou secondaire ;
- la zone marginale.

#### **Pulpe rouge**

La pulpe rouge constitue l'essentiel de l'organe. C'est un tissu richement vascularisé qui a pour fonction la filtration du sang. Elle est constituée des éléments suivants :

- les cordons spléniques pulpaires, ou cordons de Billroth ;
- les sinusoïdes veineux ;
- les sinus caverneux périmarginaux.

### *Vascularisation splénique : l'entrée artérielle et le retour veineux*

#### **Entrée artérielle**

La rate reçoit une grande quantité de sang par une artère unique, l'artère splénique. Cette artère donne des artères capsulaires d'où partent des branches artérielles trabéculaires qui s'engagent dans les cloisons conjonctives. Les branches artérielles trabéculaires émettent, le long de leur trajet, de petites artères collatérales qui pénètrent dans les lobules spléniques. Ces artères collatérales s'entourent d'une gaine continue de tissu lymphoïde constituant le manchon lymphoïde péri-artériolaire de la pulpe blanche, où elles prennent le nom d'artères centrales. Chaque artère centrale émet des branches radiales courtes qui traversent l'épaisseur du manchon lymphoïde péri-artériolaire. Le sang se déverse alors dans la zone marginale qui enveloppe le manchon lymphoïde. Chaque artère centrale quitte l'extrémité du manchon lymphoïde et pénètre dans la pulpe rouge en se divisant en bouquet d'artérioles pénicillées. Les artérioles pénicillées pénètrent profondément dans la pulpe rouge et, à leur extrémité, elles perdent brutalement leur média musculaire qui est remplacée par une gaine cylindrique épaisse constituée de cellules réticulées, de cellules lymphoïdes et de nombreux macrophages qui sont directement en contact avec l'endothélium artériolaire. Ce dispositif particulier forme l'ellipsoïde, ou housse macrophagique de Schweigger-Seidel.

#### La circulation ouverte

L'extrémité des capillaires artériels s'ouvre, en majorité, dans l'espace réticulaire des cordons de Billroth ; l'endothélium s'interrompt alors brutalement. Les cordons de Billroth, interposés entre les sinusoïdes veineux spléniques, sont constitués de réseaux à larges mailles de fibres de réticuline synthétisés par les cellules réticulées. Les mailles retiennent

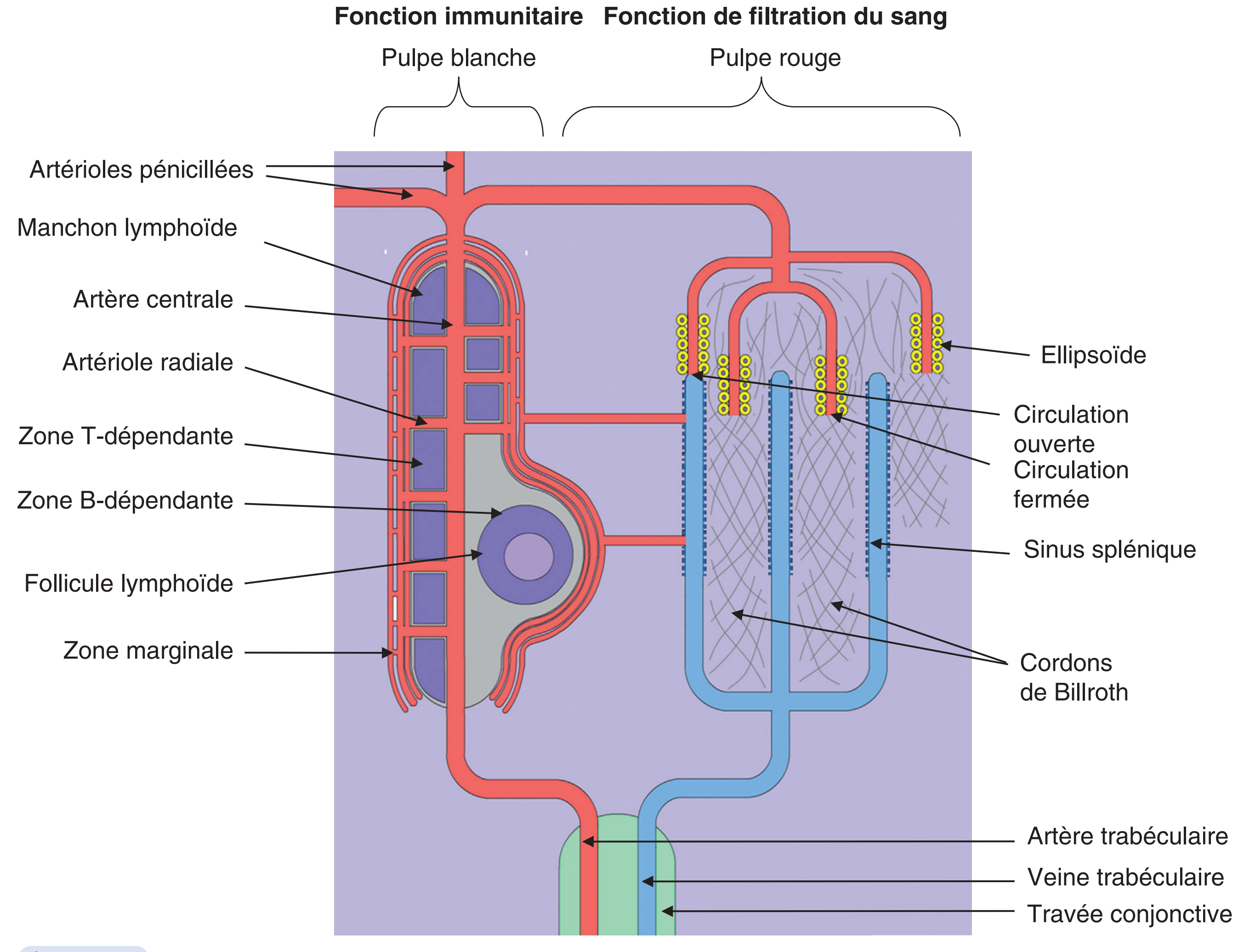



Figure 12.12

**Organisation fonctionnelle de la rate.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

des macrophages, des plasmocytes, des lymphocytes B et T ainsi que des érythrocytes, des thrombocytes et des granulocytes provenant de la circulation ouverte**.**

### La circulation fermée

De rares capillaires artériels se jettent directement dans les sinusoïdes veineux spléniques en court-circuitant les cordons de Billroth. Leur endothélium est en continuité avec celui des sinusoïdes spléniques.

## Retour veineux : les sinusoïdes spléniques

Les sinusoïdes spléniques sont des veinules de gros calibre bordées de cellules endothéliales fusiformes orientées longitudinalement et liées par des complexes de jonctions. Cependant elles ménagent, par endroits, de larges fentes. Des macrophages bordants s'insèrent entre les cellules endothéliales. La lame basale, discontinue au niveau des fentes du sinusoïde, se limite à un fin réseau fibreux, qui encage par endroits le sinusoïde, renforcé par des anneaux de fibre de réticuline. Certaines fibres de la lame basale s'accrochent sur les cellules réticulaires des cordons de Billroth, ce qui facilite l'ouverture des fentes du sinusoïde et le passage des éléments cellulaires provenant de la pulpe rouge.

Les sinusoïdes de la zone marginale sont formés de trois plexus concentriques réalisant une structure favorisant le contact avec les antigènes (figure 12.13) :

- le sinus marginal, qui reçoit le sang des artérioles radiales; il est constitué d'un réseau de capillaires sinusoïdes qui s'ouvrent d'une part sur le sinus caverneux péri-marginal de la pulpe rouge et, d'autre part, sur le réseau de la zone marginale;
- le réseau de la zone marginale, qui est situé entre le sinus marginal et le manchon lymphoïde; il est formé de capillaires qui reçoivent le sang du sinus marginal;

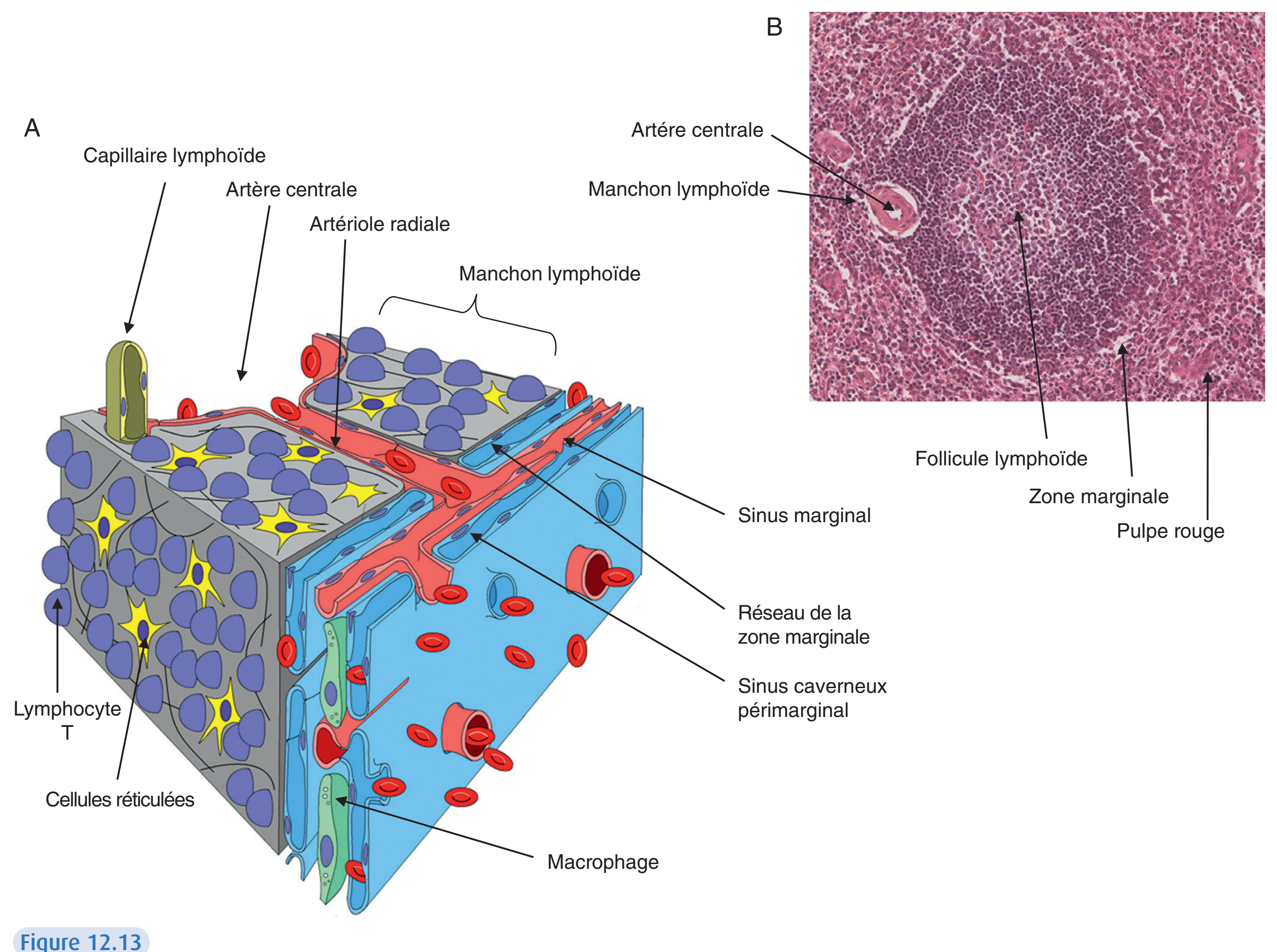



**Figure 12.13**

**Histologie de la rate.**
**A.** Manchon lymphoïde et zone marginale. **B.** Coupe histologique de la rate.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt et photographie de la coupe histologique par Anne-Marie Courtot)*

- le sinus caverneux péri-marginal qui recouvre étroitement le sinus marginal et qui est formé de gros capillaires aplatis et reliés entre eux par des canaux.

Le sang des sinusoïdes spléniques gagne les veines trabéculaires dont la paroi est dépourvue de fibres musculaires. Les veines trabéculaires convergent pour former les veines pulpaires qui rejoignent la veine splénique. La veine splénique sort de la rate au niveau du hile puis elle débouche dans la veine porte.

### Circulation lymphatique de la rate

Les vaisseaux lymphatiques commencent par une extrémité borgne dans la pulpe blanche puis ils suivent le trajet de l'artériole centrale pour se jeter à la base des travées dans un vaisseau plus important. La lymphe passe dans un ganglion lymphatique situé dans le hile.

### Circuit de filtration immunitaire de la rate

Une première épuration consiste en une élimination des débris antigéniques par les macrophages. La réponse immunitaire est similaire à celles exercée par les organes lymphoïdes primaires.

Les lymphocytes T et B circulant dans l'artère centrale passent dans les artérioles radiaires. Les lymphocytes B gagnent la zone B-dépendante des follicules lymphoïdes. Les lymphocytes T cytolytiques et les lymphocytes T *helper* gagnent la zone T-dépendante du manchon lymphoïde péri-artériolaire où ils sont attirés par des chimiokines et les molécules d'adhérence des cellules réticulaires. Certains lymphocytes T *helper* passent dans la zone marginale où ils entrent en contact avec les antigènes captés par les macrophages. Les lymphocytes T *helper* activés se divisent pour former un clone dont une partie constitue un stock

de lymphocytes T à mémoire et l'autre des lymphocytes T *helper* qui activent les lymphocytes B immunocompétents en contact avec l'antigène présenté par les cellules dendritiques CPA. Les lymphocytes B activés migrent dans la région centrale du follicule où ils se divisent pour donner des plasmocytes et des lymphocytes B à mémoire. Les plasmocytes quittent les follicules et pénètrent dans les cordons de Billroth, puis ils relâchent leurs anticorps qui passent dans le sang par les fentes des sinusoïdes spléniques. Les lymphocytes T *helper* gagnent le manchon où ils stimulent la division des lymphocytes T cytolytiques immunocompétents. Les lymphocytes T cytolytiques activés quittent la pulpe blanche, traversent les cordons de Billroth pour gagner les sinusoïdes spléniques.

La pulpe blanche contient aussi des lymphocytes B particuliers ayant la capacité de produire directement des antigènes contre les parois bactériennes sans l'intervention des lymphocytes T *helper*. Ce processus permet une prévention rapide des chocs septiques.

**Pathologie**

L'ablation de la rate (ou splénectomie) augmente le risque d'infections fulminantes généralisées.

Une partie des lymphocytes T et B quittent la pulpe blanche, traversent la pulpe rouge et gagnent les sinusoïdes spléniques, assurant de ce fait une recirculation lymphocytaire. La rate est par conséquent dépourvue de veinules de type VEH.

Chez les sujets jeunes, beaucoup de follicules ont des centres germinatifs semblables à ceux des ganglions lymphatiques; cependant, la proportion de follicules à centre germinatif diminue avec l'âge.

### *Circuit de filtration du sang de la rate*

Le réseau réticulaire des cordons de Billroth constitue un filtre mécanique efficace qui retient dans ses mailles les érythrocytes âgés ou défectueux. Les cellules âgées, dont le cytosquelette est moins flexible, ne peuvent se glisser entre les fibres réticulaires. Les macrophages des cordons spléniques détruisent les érythrocytes immobilisés et récupèrent le fer. Le fer est lié à une protéine cytosolique, la ferritine. Puis il est transporté par la transferrine vers les cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse pour y être recyclé.

La majorité des éléments circulants, entraînés par un gradient de pression hydrostatique, passe dans les sinusoïdes spléniques. Une partie des thrombocytes est retenue dans les cordons spléniques, ce qui fait de la rate un lieu de stockage de ces derniers (figure 12.14).

### *Circuit lymphatique de la rate*

Du liquide tissulaire provenant des sinusoïdes spléniques draine le parenchyme splénique et se jette dans les capillaires lymphatiques le long des artérioles centrales des manchons lymphoïdes.

**Pathologie**

### Anémie falciforme

L'anémie falciforme est une anomalie autosomique récessive due à une mutation du gène porté par le chromosome 11 et codant la β-globuline. Cette anomalie provoque une polymérisation de l'hémolobine (Hbs) lorsque la concentration d'oxygène dans le sang est faible; les érythrocytes se déforment et prennent un aspect de faucilles — d'où le nom d'anémie falciforme. La durée de vie des érythrocytes est écourtée et passe de 120 jours à une vingtaine de jours. De plus, la circulation est altérée et provoque des crises vaso-occlusives. L'occlusion vasculaire affecte les reins, le foie, les os, la rétine et la rate. La rate est particulièrement atteinte. Étant très sollicitée pour l'hémolyse des érythrocytes falciformes, sa fonction immunitaire bactérienne se relâche, entraînant des pneumonies et des méningites. D'autre part, elle est sujette à d'importantes crises occlusives : les érythrocytes falciformes obstruent de façon préférentielle les fentes des sinus spléniques, provoquant une occlusion associée à une splénomégalie (augmentation du volume de la rate) et une séquestration des érythrocytes nécessitant une transfusion sanguine en urgence.

## Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses

Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT, *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*) est présent dans la paroi des muqueuses tapissant les cavités ouvertes, telles que le tractus gastro-intestinal (GALT, *Gut-Associated Lymphoid Tissue*) et l'arbre respiratoire (BALT, *Bronchus-Associated Lymphoid Tissue*). La masse de ce tissu lymphoïde constitue un organe lymphoïde étendu contenant jusqu'à 70 % des cellules immunitaires de l'organisme.

Le tissu lymphoïde se présente soit sous la forme d'un infiltrat lymphocytaire diffus, sous la forme d'agrégats volumineux non encapsulés, tels que les amygdales et les plaques de Peyer.

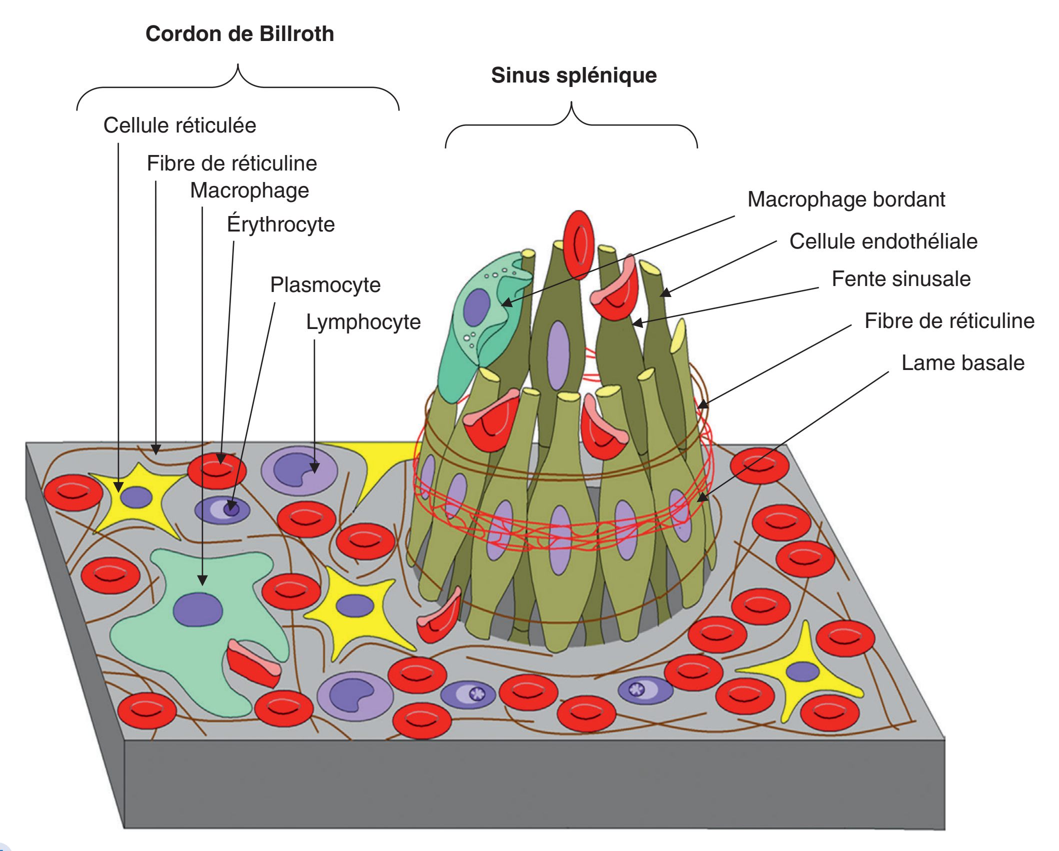



Figure 12.14

**Cordon de Billroth et sinus splénique de la pulpe rouge.**
*(Illustration par Damien Schoëvaërt.)*

## *Tissu lymphoïde diffus*

Le tissu lymphoïde diffus est constitué d'une population de lymphocytes dispersés dans le chorion de l'intestin. Ces lymphocytes sont essentiellement des lymphocytes B, dont certains maturent en plasmocytes sécréteurs d'anticorps. Toutes les classes d'anticorps sont produites par ces cellules, avec une prédominance d'IgA. Dans l'épithélium de l'intestin grêle et du côlon, la population des lymphocytes T devient dominante.

## *Follicules lymphoïdes*

Les follicules lymphoïdes (ou nodules lymphoïdes) sont présents tout le long des muqueuses. Ils sont dépourvus de capsule, mais leur structure bien délimitée et de forme sphérique est semblable à celle des follicules des ganglions lymphatiques. Ils élaborent à la fois des réponses immunitaires à médiation humorale et des réponses cytotoxiques à l'endroit approprié. Leur centre germinatif contient des cellules réticulées fixées à des fibres de réticuline, des macrophages, des cellules dendritiques et des clones de lymphocytes B.

## *Amygdales (ou tonsilles)*

### Amygdales palatines

Les amygdales palatines sont de volumineuses masses de tissu lymphoïde, partiellement encapsulées, situées près de la base de la langue. Elles forment avec les amygdales linguales, pharyngées et les végétations adénoïdes, l'anneau de Waldeyer (ou cercle lympho-épithélial de Waldeyer). Les amygdales palatines sont constituées d'une bande de lymphocytes libres et de nombreux follicules lymphoïdes comportant habituellement des centres germinatifs. Ce tissu lymphoïde est entouré d'un tissu conjonctif dense qui s'oppose à la diffusion des infections amygdaliennes. La portion de l'épithélium pavimenteux stratifié de la cavité buccale qui recouvre les amygdales palatines s'invagine profondément pour former des cryptes borgnes. L'épithélium des cryptes est infiltré de cellules dendritiques et de lymphocytes.

### Amygdales pharyngées

Les amygdales pharyngées sont situées dans la paroi postérieure du rhinopharynx. Elles sont formées d'un tissu lymphoïde diffus et de nodules lymphoïdes. Elles sont

recouvertes par un épithélium plissé de type respiratoire, avec des cellules cylindriques ciliées et des cellules caliciformes. Elles sont encapsulées dans un conjonctif dense épais.

**Amygdales linguales**

Les amygdales linguales se trouvent le long de la face postérieure de la langue. Elles sont recouvertes d'un épithélium stratifié formant des cryptes comme celles des amygdales palatines.

## *Plaques de Peyer*

Les plaques de Peyer sont des agrégats lymphoïdes volumineux disséminés dans la muqueuse de l'intestin grêle (iléon), où elles font saillie dans la lumière intestinale (figure 12.15). Les agrégats sont entourés par une couche de petits lymphocytes B qui forment le dôme sous l'épithélium intestinal. Sous le dôme se trouvent des lymphocytes T et des veinules de type VEH. Le centre germinatif contient de grands lymphocytes B en division. L'épithélium recouvrant les plaques de Peyer contient de nombreux lymphocytes intra-épithéliaux. Certaines cellules épithéliales, les cellules M, sont responsables du transfert des antigènes depuis la lumière intestinale vers les plaques de Peyer. Les cellules M présentent à leur surface apicale de nombreux microreplis. Elles présentent une poche intra-épithéliale reposant sur une membrane basale poreuse. Cette poche accueille des lymphocytes B, des lymphocytes T et des cellules dendritiques. Les cellules M prélèvent des antigènes et des micro-organismes de la lumière intestinale, qu'elles transportent par transcytose dans leur poche intra-épithéliale. Les cellules dendritiques présentent l'épitope antigénique aux lymphocytes T *helper*, qui activent le lymphocyte B immunocompétent. Le lymphocyte activé quitte la poche intra-épithéliale et gagne le centre des agrégats lymphoïdes pour former un clone. Les lymphocytes se différencient en

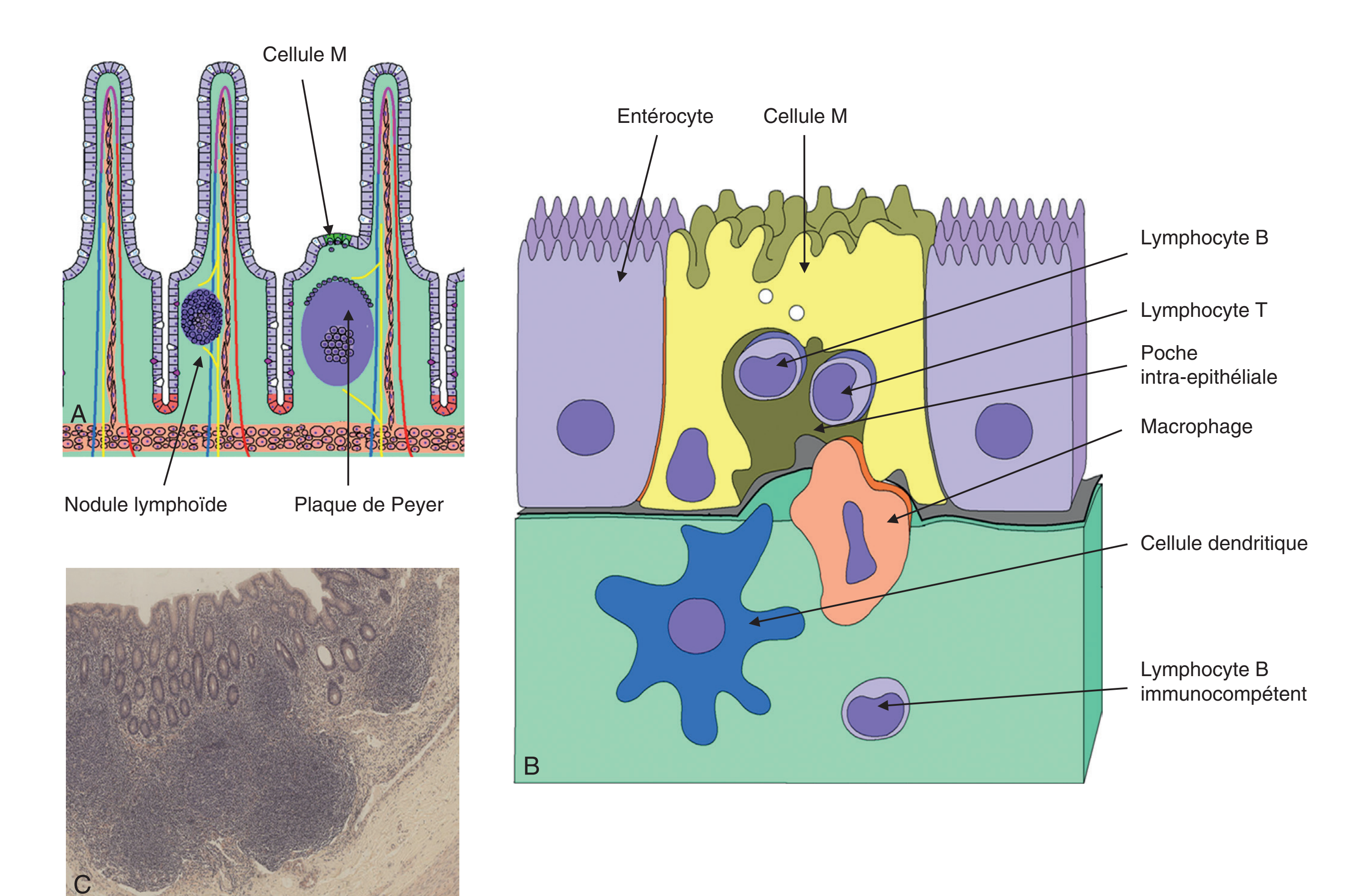



**Figure 12.15**

**Tissu lymphoïde associé aux muqueuses : MALT.**
**A.** Coupe de la muqueuse de l'iléon. **B.** Cellule M de la plaque de Peyer. **C.** Coupe de l'appendice.
*(Illustration par Damien Schoëvaërt et photographie de la coupe histologique par Anne-Marie Courtot)*

plasmocytes qui secrètent des IgA. Les IgA sont libérés dans la lumière intestinale par transcytose dans les entérocytes. Les IgA se fixent sur les antigènes potentiellement dangereux et les neutralisent.

### *Cellules de Langerhans*

Les cellules de Langerhans forment un système efficace de capture des antigènes qui pénètrent dans l'épiderme. Les cellules de Langerhans dérivent des monocytes. Douées de mobilité, elles présentent des prolongements qui s'insinuent entre les kératinocytes de la couche épineuse et se fixent aux kératinocytes par des cadhérine E. Leur noyau est de forme irrégulière et leur cytoplasme contient des grains vermiformes (les granules de Birbeck). Activées par les antigènes infiltrant l'épiderme, les cellules de Langerhans se déplacent et migrent dans le derme où elles sont récupérées par les capillaires lymphatiques. Parvenues aux ganglions lymphatiques, elles présentent l'antigène aux lymphocytes T *helper*.

## *L'essentiel à retenir*

- Le système immunitaire détruit ou inactive spécifiquement les éléments étrangers à l'organisme par une réponse immunitaire humorale ou par une réponse immunitaire à médiation cellulaire.
- La lymphe est constituée du liquide de filtration provenant du plasma sanguin. Elle transporte des antigènes et certaines cellules de défense immunitaire. La circulation de la lymphe est lente, unidirectionnelle, elle est mobilisée par les pressions hydrostatique et osmotique et les contractions musculaires.
- Le thymus est le site de la différenciation et de la maturation des lymphocytes T. Véritable sanctuaire immunologique de l'apprentissage du « soi », il s'atrophie chez l'adulte, sans toutefois cesser son activité chez le sujet âgé. Les thymocytes subissent dans le cortex thymique une double sélection positive et négative. Les lymphocytes quittant le thymus sont immunocompétents mais naïfs.
- Les ganglions lymphatiques sont localisés sur le trajet des gros vaisseaux régionaux du système lymphatique. Ils assurent quatre fonctions : (1) la filtration non spécifique des éléments antigéniques et des micro-organismes présents dans la lymphe; (2) la présentation des antigènes aux lymphocytes; (3) l'activation et la prolifération des lymphocytes; (4) le maintien du stock des lymphocytes.
- La rate est un organe lymphoïde secondaire. Elle est constituée de la pulpe rouge et de la pulpe blanche qui assurent respectivement une fonction de filtration du sang en éliminant les micro-organismes et les hématies âgées, et une fonction immunitaire en réponse aux antigènes véhiculés par le sang. L'ablation de la rate n'a que peu d'effets sur l'organisme, ses fonctions étant prises en charge par le foie et la moelle osseuse.
- Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses est présent dans la paroi des muqueuses tapissant les cavités ouvertes, telles que le tractus gastro-intestinal (GALT, *Gut-Associated Lymphoid Tissue*) et l'arbre respiratoire (BALT, *Bronchus-Associated Lymphoid Tissue*). La masse de ce tissu lymphoïde constitue un organe lymphoïde étendu contenant jusqu'à 70 % des cellules immunitaires de l'organisme. Il est composé du tissu lymphoïde diffus, des follicules lymphoïdes, des amygdales, des plaques de Peyer de l'intestin et des cellules de Langerhans localisées dans l'épiderme.

## ENTRAÎNEMENT 12 **QCM**

**QCM 1**

Concernant la formation du réseau lymphatique :

**A** Il apparaît avant la mise en place du système cardiovasculaire.
**B** Il se développe à partir de la splanchnopleure.
**C** Les sacs lymphatiques iliaques apparaissent avant les sacs lymphatiques jugulaires.
**D** L'anastomose entre les deux canaux thoraciques déporte la lymphe de la gauche vers la droite.
**E** La citerne du chyle disparait à la 6e semaine du développement.

**QCM 2**

Concernant la formation du thymus :

**A** Il dérive de la 3e poche pharyngienne.

**B** Le cortex thymique est d'origine mésoblastique.
**C** La médullaire thymique est d'origine épiblastique.
**D** Les précurseurs des thymocytes se forment dans le cortex thymique.
**E** Les corpuscules de Hassal ont une origine ectoblastique.

## QCM 3

Concernant la formation de la rate :
**A** Elle se forme à partir d'un bourgeon entoblastique.
**B** Elle se forme dans le mésogastre ventral.
**C** Elle est entraînée vers la gauche lors de la rotation de l'estomac.
**D** Elle assure une fonction hématopoïétique avant la 15e semaine de développement.
**E** Elle assure une fonction immunitaire à la 16e semaine de développement.

## QCM 4

Concernant le cortex thymique :
**A** Le cortex externe comporte des cellules réticulo-epitheliales disjointes.
**B** Le cortex externe héberge des thymocytes doubles positifs.
**C** Le cortex externe contient cellules réticulo-épithéliales nourricières.
**D** Le cortex profond comporte des capillaires fenestrés.
**E** Le cortex profond contient des macrophages.

## QCM 5

Concernant la médullaire du thymus :
**A** Elle est formée d'un conjonctif lâche.
**B** Elle héberge des thymocytes immatures.
**C** Elle comporte des cellules dendritiques.
**D** Elle comporte des corpuscules de Hassal.
**E** Elle comporte des capillaires lymphatiques.

## QCM 6

La pulpe blanche de la rate est constituée :
**A** De manchons myéloïdes.
**B** De cordons de Billroth.
**C** De corpuscules de Malpighi.
**D** De sinus spléniques.
**E** De la zone marginale.

## QCM 7

Concernant les ganglions lymphatiques :
**A** Ils reçoivent des vaisseaux lymphatiques afférents au niveau du hile.
**B** Les sinus sous-capsulaires correspondent à des zones T-dépendantes.
**C** Les centres germinatifs contiennent des clones de lymphocytes B.
**D** Les cordons médullaires contiennent des plasmocytes.
**E** Ils sont dépourvus de veinules à endothélium haut.

## QCM 8

Les follicules lymphoïdes :
**A** Sont présents dans la paroi des séreuses.
**B** Sont délimités par une capsule conjonctive.
**C** Contiennent des macrophages.
**D** Contiennent des cellules dendritiques.
**E** Présentent un centre germinatif lors de l'activation de la réponse immunitaire humorale.

# Corrigé des entraînements

PLAN DU CHAPITRE

## ENTRAÎNEMENT 1

### QCM 1

Réponses exactes : A, D.

### QCM 2

Réponse exacte : E.

### QCM 3

Réponses exactes : A, B, C.

### QCM 4

Réponses exactes : A, C.

### QCM 5

Réponses exactes : A, B.

### QCM 6

Réponse exacte : B.

### QCM 7

Réponses exactes : A, D, E.

### QCM 8

Réponses exactes : A, B, D.

### QCM 9

Réponses exactes : B, D.

## ENTRAÎNEMENT 2

### QCM 1

Réponses exactes : A, C, D, E.

### QCM 2

Réponses exactes : A, C, D.

### QCM 3

Réponses exactes : A, B, C, D, E.

### QCM 4

Réponses exactes : B, C.

### QCM 5

Réponses exactes : aucune.

### QCM 6

Réponses exactes : A, B, C.

### QCM 7

Réponses exactes : B, E.

### QCM 8

Réponses exactes : A, D.

### QCM 9

Réponses exactes : A, C, D, E.

### QCM 10

Réponses exactes : A, B, C.

## ENTRAÎNEMENT 3

### QCM 1

Réponses exactes : A, B, E.

### QCM 2

Réponses exactes : A, C, D.

### QCM 3

Réponses exactes : A, B, D, E.

### QCM 4

Réponses exactes : B, C.

### QCM 5

Réponses exactes : A, B, D.

### QCM 6

Réponses exactes : A, B, C.

### QCM 7

Réponses exactes : A, C, D.

### QCM 8

Réponses exactes : A, B, D, E.

## ENTRAÎNEMENT 4

### QCM 1

Réponses exactes : D, E.

### QCM 2

Réponse exacte : E.

### QCM 3

Réponse exacte : D.

### QCM 4

Réponses exactes : A, B, C, D.

### QCM 5

Réponses exactes : A, B, D, E.

### QCM 6

Réponses exactes : A, B, E.

### QCM 7

Réponses exactes : aucune.

### QCM 8

Réponses exactes : C, D.

### QCM 9

Réponse exacte : C.

### QCM 10

Réponse exacte : C.

## ENTRAÎNEMENT 5

### QCM 1

Réponses exactes : B, C, D, E.

### QCM 2

Réponses exactes : B, C, D, E.

### QCM 3

Réponses exactes : A, B, C, E.

### QCM 4

Réponses exactes : A, B, D, E.

### QCM 5

Réponses exactes : A, C, D.

### QCM 6

Réponses exactes : A, C.

### QCM 7

Réponses exactes : A, C, D, E.

## QCM 8

Réponses exactes : A, B, C, D.

## QCM 9

Réponse exacte : E.

## QCM 10

Réponses exactes : A, B, D.

## QCM 11

Réponse exacte : A.

## QCM 12

Réponses exactes : C, D, E.

# ENTRAÎNEMENT 6

## QCM 1

Réponses exactes : A, B, D.

## QCM 2

Réponses exactes : B, C, D, E.

## QCM 3

Réponses exactes : A, B, D, E.

## QCM 4

Réponses exactes : A, B, C, D.

## QCM 5

Réponses exactes : A, B, C, D, E.

## QCM 6

Réponses exactes : B, C, D, E.

## QCM 7

Réponses exactes : B, E.

## QCM 8

Réponses exactes : A, B, C, D.

## QCM 9

Réponses exactes : B, C, D.

# ENTRAÎNEMENT 7

## QCM 1

Réponses exactes : B, D, E.

## QCM 2

Réponses exactes : A, C, E.

## QCM 3

Réponse exacte : B.

## QCM 4

Réponses exactes : B, D, E.

## QCM 5

Réponses exactes : B, C, E.

## QCM 6

Réponse exacte : E.

## QCM 7

Réponses exactes : A, B.

## QCM 8

Réponses exactes : A, B, C, D, E.

## QCM 9

Réponses exactes : A, D.

## QCM 10

Réponses exactes : A, B, E.

# ENTRAÎNEMENT 8

## QCM 1

Réponses exactes : C, D.

## QCM 2

Réponses exactes : A, C, E.

## QCM 3

Réponse exacte : D.

## QCM 4

Réponse exacte : E.

## QCM 5

Réponses exactes : aucune.

## QCM 6

Réponses exactes : D, E.

## QCM 7

Réponses exactes : aucune.

## QCM 8

Réponses exactes : A, C, D, E.

## QCM 9

Réponses exactes : A, D.

## QCM 10

Réponses exactes : A, B, C.

# ENTRAÎNEMENT 9

## QCM 1

Réponses exactes : B, C, E.

## QCM 2

Réponse exacte : B.

## QCM 3

Réponses exactes : C, D.

## QCM 4

Réponses exactes : A, D, E.

## QCM 5

Réponses exactes : B, C, E.

## QCM 6

Réponses exactes : A, D, E.

## QCM 7

Réponses exactes : A, B, C, D, E.

## QCM 8

Réponses exactes : A, D, E.

## QCM 9

Réponses exactes : A, B.

## QROC

Réponses :

1 : Cartilage articulaire/hyalin.
2 : Membrane synoviale.
3 : Tissu adipeux blanc.
4 : Muscle strié squelettique.

## ENTRAÎNEMENT 10

### QCM 1

Réponse exacte : D.

### QCM 2

Réponses exactes : A, B, C, D, E.

### QCM 3

Réponses exactes : A, B, C, D, E.

### QCM 4

Réponse exacte : A.

### QCM 5

Réponses exactes : A, E.

### QCM 6

Réponses exactes : A, C, D, E.

### QCM 7

Réponse exacte : E.

### QCM 8

Réponses exactes : A, B, C.

### QCM 9

Réponses exactes : A, B, C.

### QCM 10

Réponses exactes : A, C, D, E.

## ENTRAÎNEMENT 11

### QCM 1

Réponses exactes : A, C, D, E.

### QCM 2

Réponses exactes : C, E.

### QCM 3

Réponses exactes : A, C, D, E.

### QCM 4

Réponses exactes : A, B, D.

### QCM 5

Réponses exactes : B, D, E.

### QCM 6

Réponse exacte : C.

### QCM 7

Réponse exacte : E.

### QCM 8

Réponses exactes : B, C, E.

### QCM 9

Réponses exactes : A, B, C, E.

### QCM 10

Réponses exactes : A, D, E.

## ENTRAÎNEMENT 12

### QCM 1

Réponse exacte : B.

### QCM 2

Réponse exacte : A.

### QCM 3

Réponses exactes : C, D, E.

### QCM 4

Réponses exactes : C, E.

### QCM 5

Réponses exactes : C, D.

### QCM 6

Réponses exactes : A, C, E.

### QCM 7

Réponses exactes : C, D.

### QCM 8

Réponses exactes : C, D, E.

# Index

## C

## G

## N

## T

## U

## V

## W



## Z